

**Herstellung und Eigenschaften einiger
2- und 3-Benzazepin-Derivate**

Alfons Moosmayr

1975

Herstellung und Eigenschaften einiger

2- und 3-Benzazepin-Derivate

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

des Fachbereichs Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Alfons Moosmayr

aus Langenbruck

München 1974



1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. F. Eiden

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1975

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Ludwig-Maximilians-Universität München auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und Unterstützung dieser Arbeit spreche ich Herrn Professor Dr. H.-D. Stachel meinen herzlichen Dank aus.

Für die Anfertigung der NMR-Spektren danke ich Frau Stekker und Herrn Seligmann.

Frl. P. Paflitschek bin ich für das Schreiben des Manuskriptes zu Dank verpflichtet.

INHALTSVERZEICHNIS

Allgemeiner Teil

1.	Einleitung	1
2.	Tetrahydro-2-benzazepinone	
2.1	Synthese und Struktur	2
2.2	Umsetzungen	
2.2.1	Ketonderivate	21
2.2.2	Substitutionsreaktionen	22
2.2.3	Hydrierungen	32
2.2.4	Ringkontraktion	33
2.2.5	Umsetzungen der Enoläther	37
3.	Tetrahydro-3-benzazepinone	
3.1	Synthese und Struktur	46
3.2	Umsetzungen des Enoläthers <u>27</u>	53
4.	Rotationsisomerie bei Homophthalamidestern	56
5.	Konformation der 2-Benzazepinone	58
	Zusammenfassung	67
	Literaturverzeichnis	69
	<u>Experimenteller Teil</u>	72-138

1. Homophthalsäureanhydrid (2)
2. 4-Benzyliden-isochroman-1,3-dion (90)
(Benzyliden-homophthalsäureanhydrid)
3. 1,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-essigsäure (13)
4. 1,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-essigsäure-
methylester (11)
5. 1,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-essigsäureäthyl-
ester (12)

Isocumarin-Derivate

76 - 78

6. 2-(3-Isocumarinyl-methyl)-benzoesäure (80)
7. 3-Methoxy-isocumarin (15)
8. 3-(2-Methoxycarbonyl-benzyl)-isocumarin-4-carbonsäure-
methylester (14)

Homophthalsäure-ester und -amide

79 - 94

9. 2-Methoxycarbonylphenyl-essigsäure (81)
10. 2-Methoxycarbonylphenyl-essigsäure-methylester (3)
(Homophthalsäuredimethylester)
11. 2-Methoxycarbonylmethyl-benzoesäure (7)
12. 2-Methoxycarbonylmethyl-benzoesäure-äthylester (25)
13. 2-(2-Carboxyphenyl)-zimtsäure-methylester (23)
14. N-(2-Methoxycarbonylphenyl-acetyl)-glycinmethylester (82)
15. N-(2-Methoxycarbonylphenyl-acetyl)-sarkosinmethylester (18)
16. N-(2-Methoxycarbonylphenyl-acetyl)-sarkosinäthylester (19)
17. N-(2-Carboxyphenylacetyl)-sarkosinmethylester (78)

18. N-(2-Carboxyphenylacetyl)-sarkosinäthylester (79)
19. N- [2-(2-Carboxyphenyl)-cinnamoyl] -sarkosinmethylester (91)
20. N- [2-(2-Carboxyphenyl)-cinnamoyl] -sarkosinäthylester (92)
21. N- [2-(2-Methoxycarbonylphenyl)-cinnamoyl] -sarkosin (96)
22. N- [2-(2-Methoxycarbonylphenyl)-cinnamoyl] -sarkosin-
methylester (93)
23. N- [2-(2-Methoxycarbonylphenyl)-cinnamoyl] -sarkosinäthyl-
ester (94)
24. N- (2-Methoxycarbonylmethyl-benzoyl)-sarkosinmethylester (16)
25. N-(2-Methoxycarbonylmethyl-benzoyl)-sarkosinäthylester (17)
26. N-(2-Methoxycarbonylmethyl-benzoyl)-N,N'-dicyclohexyl-
harnstoff (20)
27. N-(2-Carboxymethyl-benzoyl)-sarkosin (31)
28. N- [2-(1-Carboxy-styryl)-benzoyl] -sarkosin (29)
29. N- [2-(1-Methoxycarbonyl-styryl)-benzoyl] -sarkosinmethyl-
ester (26)
30. N- [2-(1-Methoxycarbonyl-styryl)-benzoyl] -sarkosinäthyl-
ester (27)

Tetramsäuren

94 - 99

31. 2-(4-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-benzoesäure (84)
32. 2-(4-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-benzoesäure-
methylester (83)
33. 2-(4-Methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-benzoesäure-
methylester (85)
34. 2-(5-Benzyliden-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-
benzoesäure (89)
35. 2-Methyl-2,3-dihydro-1,5H- [2] benzopyrano [4,3-c] pyrrol-
1,5-dion (86)

36. 2-Methyl-3-dimethylaminomethylen-2,3-dihydro-1,5H-[2] benzo-
pyrano [4,3-c] pyrrol-1,5-dion (87)
37. 3-Benzyliden-2-methyl-2,3-dihydro-1,5H- [2] benzopyrano-
[4,3-c] pyrrol-1,5-dion (88)

2-Benzazepinone

99 - 131

38. 4-Hydroxy-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-5-
carbonsäuremethylester (21)
39. 3-Dimethylaminomethylen- 2-methyl-1,4-dioxo-perhydro-2-
benzazepin-5-carbonsäuremethylester (32)
40. 3-Hydroxymethylen-2-methyl-1,4-dioxo-perhydro-2-benzazepin-
5-carbonsäuremethylester (40)
41. 4-Methoxy-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-5-
carbonsäuremethylester (22)
42. 4,4-Bismethoxy-2-methyl-1-oxo-perhydro-2-benzazepin-5-car-
bonsäuremethylester (77)
43. 2-Methyl-1-oxo-4-phenylhydrazono-perhydro-2-benzazepin-5-
carbonsäuremethylester (72)
44. 4-Amino-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-5-car-
bonsäuremethylester (59)
45. 4-Methylamino-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-5-
carbonsäuremethylester (60)
46. 4-Benzylamino-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-
5-carbonsäuremethylester (61)
47. 4-Anisidino-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-5-
carbonsäuremethylester (62)
48. 4-Carbamoylmethylamino-2-methyl-2,3-dihydro-1H-2-benzaze-
pin-5-carbonsäuremethylester (68)

49. 2-Methyl-1-oxo-4-pyrrolidino-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-5-carbonsäuremethylester (63)
50. 6-Methyl-3-phenyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrimido [4,5-d] - [2]benzazepin-1,7-dion (70)
51. 5-Methyl-2-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-3,4-H-pyrazolo- [5,4-d] [2]benzazepin-1,6-dion (74)
52. 3,5-Dimethyl-2-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-3,4H-pyrazolo- [5,4-d] [2]benzazepin-1,6-dion (75)
53. 1-Methoxy-5-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-2,4H-pyrazolo- [3,4-d] [2]benzazepin-6-on (76)
54. 5-Benzyliden-2-methyl-1,4-dioxo-perhydro-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (28)
55. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-5H-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (30)
56. 5-Benzyliden-2-methyl-1-oxo-4-phenylhydrazono-perhydro-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (73)
57. 4-Amino-5-benzyliden-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-5H-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (64)
58. 5-Benzyliden-2-methyl-4-methylamino-1-oxo-1,2-dihydro-5H-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (65)
59. 4-Benzylamino-5-benzyliden-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-5H-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (66)
60. 4-Anisidino-5-benzyliden-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-5H-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (67)
61. 5-Benzyliden-4-carbamoylmethylamino-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-5H-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (69)
62. 11-Benzyliden-5-methyl-2-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-11H-pyrimido [5,4-c] [2]benzazepin-4,6-dion (71)

63. 2-Methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (32)
64. 5-Dimethylaminomethylen-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (37)
65. 5-Hydroxymethylen-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (38)
66. 5-Isonitroso-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (41)
67. 5-Benzyliden-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (42)
68. 5-(4-Nitrobenzyliden)-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (46)
69. 2-Methyl-5-methylen-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (48)
70. 2-Methyl-5-(3-pyridylmethylen)-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (50)
71. 3-Benzyliden-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (43)
72. 3-(4-Nitrobenzyliden)-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (45)
73. 3,5-Bisbenzyliden-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (44)
74. 3,5-Bis-(4-nitrobenzyliden)-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (47)
75. 3,5-Bismethylen-2-methyl-2-benzazepin-1,4-dion (49)
76. Bis-(2-methyl-1,4-dioxo-perhydro-2-benzazepin-5-yl)-3-pyridyl-methan (51)
77. 2-Methyl-1,4-dioxo-perhydro-2-benzazepin-4-(2,4-dinitrophenyl)-hydrazon (34)
78. 4-Anilino-2-methyl-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-1-on (36)
79. 2-Methyl-4-pyrrolidino-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-1-on (35)
80. 4-Hydroxy-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1-on (52)

81. 5-Benzyliden-4-hydroxy-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1-on (54)
82. 5-Benzyl-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (53)

3-Benzazepinone

131 - 136

83. 5-Benzyliden-3-methyl-1,4-dioxo-perhydro-3-benzazepin-2-carbonsäuremethylester (95)
84. 5-Benzyliden-1-methoxy-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-3-benzazepin-2-carbonsäuremethylester (97)
85. 1-Benzylamino-5-benzyliden-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-3-benzazepin-2-carbonsäuremethylester (98)
86. 5-Benzyliden-3-methyl-1-methylamino-4-oxo-4,5-dihydro-3H-3-benzazepin-2-carbonsäuremethylester (99)
87. 5-Benzyliden-1-methoxy-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-3-benzazepin-2-carbonsäure-N-methylamid (100)
88. 7-Benzyliden-5-methyl-2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrimido [4,5-b] [3] benzazepin-4,6-dion (101)

Isochinolone

136 - 138

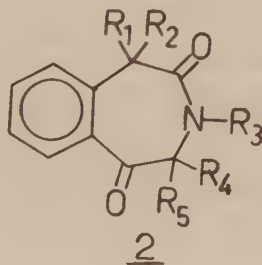
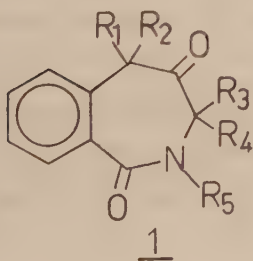
89. 2-Methyl-1-isochinolon-3-carbaldehyd (56)
90. 2-Methyl-1-isochinolon-3-carbaldehyd-(2,4-dinitrophenyl)-hydrazon (57)
91. 4-Brom-2-methyl-1-isochinolon-3-carbaldehyd (58)

THEORETISCHER THEIL

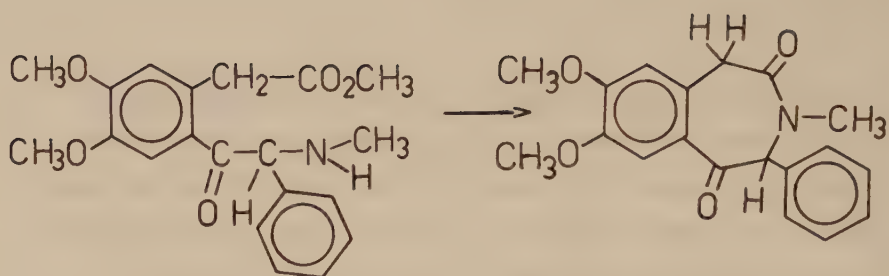
1. Einleitung

Dibenzazepine und Benzodiazepine finden als Thymoleptika bzw. Tranquillantien Anwendung. In neuerer Zeit haben sich auch hydrierte Benzazepine als Arzneimittel mit ausgeprägter, verschiedenartiger Wirkung erwiesen. So soll 3-Äthyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-3-benzazepin eine ähnliche Wirkung haben wie Pethidin ¹⁾. Das Interesse an diesen Verbindungen ist noch keineswegs erschöpft, wie die große Zahl von einschlägigen Veröffentlichungen in den letzten Jahren zeigt.

Uns interessierte in diesem Zusammenhang die Herstellung von Tetrahydro-2- und -3-benzazepin-1,4-dionen der allgemeinen Formel 1 bzw. 2.



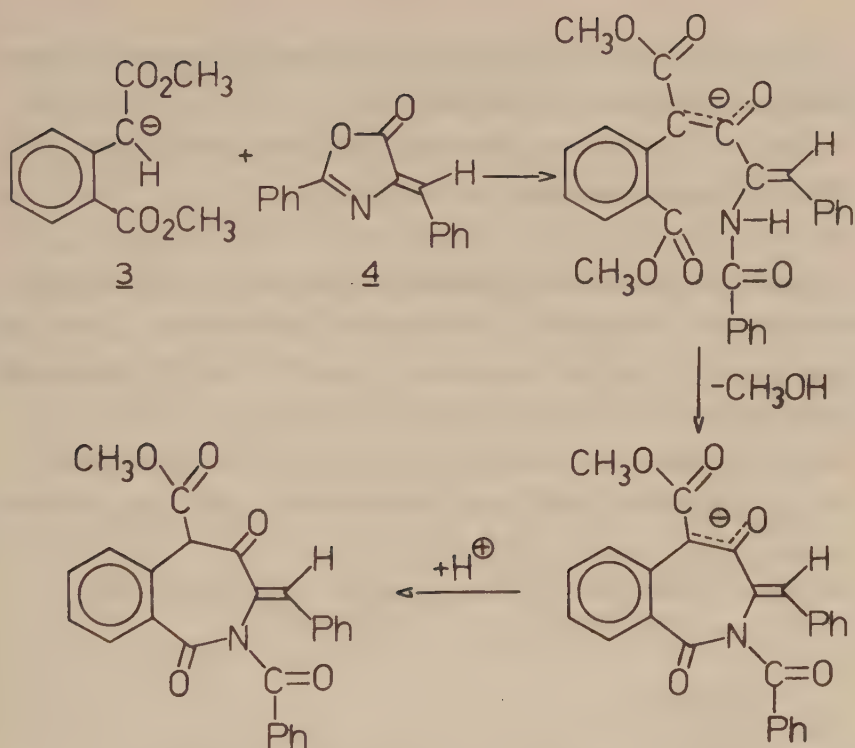
Während 2-Benzazepin-1,4-dione unseres Wissens bisher nicht bekannt sind, wird von den 3-Benzo-Isomeren nur ein Vertreter in der Literatur genannt; Inubushi und Mitarbeiter ²⁾ stellten es durch folgende intramolekulare Aminolyse dar:



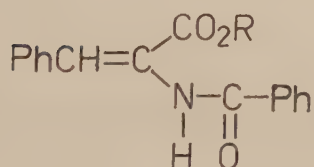
2. Tetrahydro-2-benzazepinone

2.1 Synthese und Struktur

Tetrahydro-2-benzazepin-1,4-dione kann man als vinyloge Tetramsäuren ansehen. Es lag deshalb nahe, die von K. Harigel ³⁾ für 5-Alkylidentetramsäuren angegebene Darstellungsmethode abzuwandeln und die Synthese der Benzazepinone auf folgendem Wege, aus einem Alkalisalz des Homophthalsäuredimethylesters (3) und Benzalazlacton (4) zu versuchen:



Dies gelang trotz Variation der Versuchsbedingungen nicht. Bei Verwendung von Kalium-*t*-butylat als Base wurden zum Großteil die Ausgangssubstanzen zurückgewonnen. Daneben erhielt man in geringen Mengen, bis zu 10%, die Ester 5 und 6 ⁴⁾ als Nebenprodukte.



5: $\text{R}=\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (280nm) ⁴⁾

6: $\text{R}=\text{CH}_3$ (283nm)

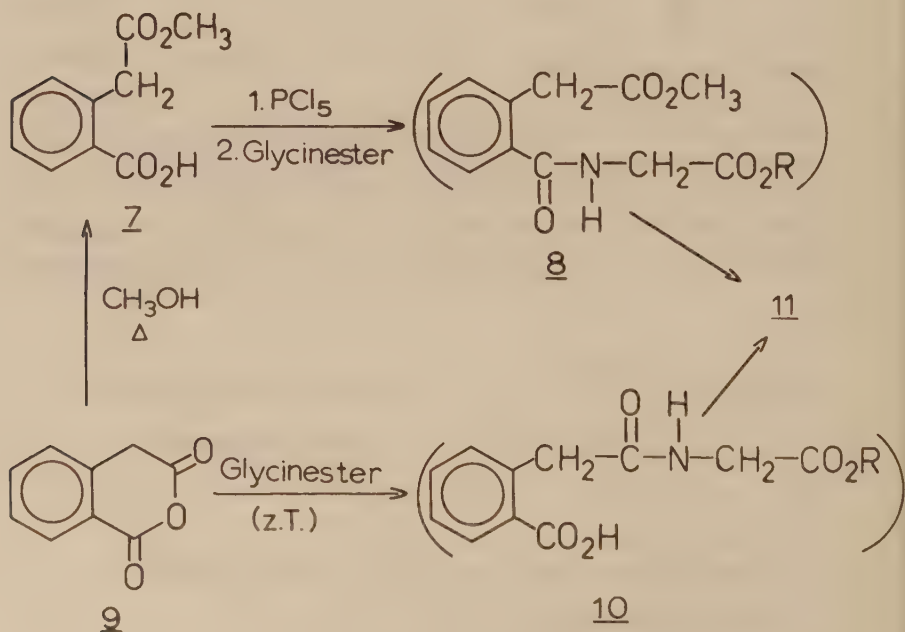
+) Die UV-Spektren sind, soweit nicht anders angegeben, in Methanol aufgenommen.

5 erhielt auch Harigel ³⁾ bei manchen seiner Tetramsäuresynthesen.
6 muß durch Umesterung entstehen.

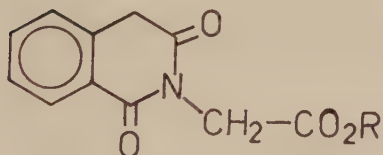
Auch im aprotischen Lösungsmittel wie Dimethoxyäthan konnte die gewünschte Umsetzung nicht erreicht werden.

Als weiterer Syntheseweg, ebenfalls in Analogie zu den bekannten Synthesen von Tetramsäuren, sollte 8 cyclisiert werden. Seine Darstellung sollte aus der Estersäure 7 möglich sein, die ihrerseits aus Homophthalsäureanhydrid (9) leicht erhältlich ist ⁵⁾. Eine direkte Umsetzung von Homophthalsäureanhydrid mit Glycinerster sollte dagegen wegen der größeren Reaktionsfähigkeit der aliphatischen Seite des Anhydrids zu 10 führen.

Es konnte jedoch weder 8 noch 10 (s.S.46) erhalten werden.



In der Literatur fanden wir keine Angabe über die Bildung von Homophthalamidestern des Typs 8. Über einige negative Erfahrungen berichten L.F. Fieser und M.M. Pecket ⁶⁾ sowie J. Knabe und K. Schaller ⁷⁾, die 7 mittels Thionylchlorid bzw. Phosphorpentachlorid in das Säurechlorid zu überführen und ohne Isolierung mit Aminen umzusetzen versuchten. Bei Anwendung dieser Methode auf Glycin-ester erhielten wir Homophthalamide (11 bzw. 12 neben geringen Mengen an 13).



11 R=CH₃ (291nm)

12 R=C₂H₅ (291nm)

13 R=H (291nm)

Daß es sich um Homophthalamide und nicht um die gewünschten (isomeren) 2-Benzazepindione handelt, ergibt sich aus dem NMR-Spektrum von 11 (Abb. 1), das die Anwesenheit von zwei Methylengruppen zeigt.

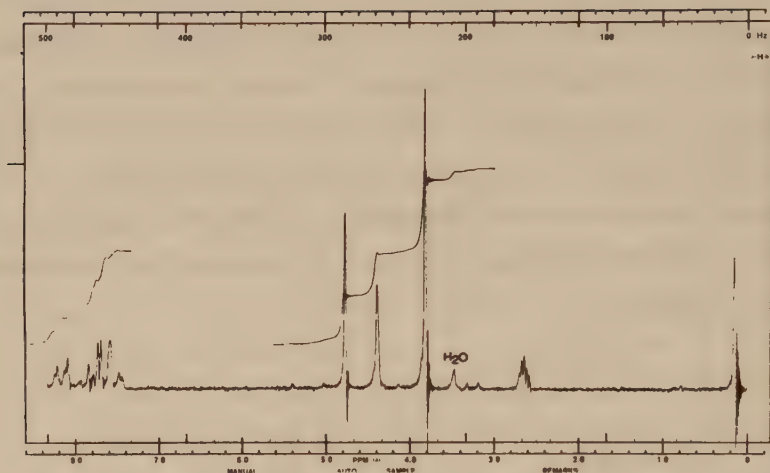
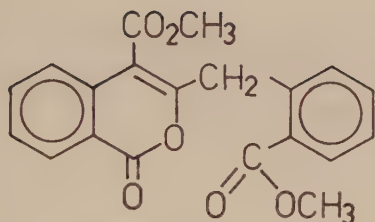


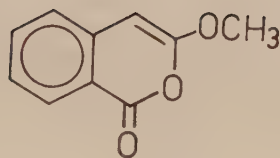
Abb. 1 : NMR-Spektrum von 11 in d_6 -DMSO

Um Einblick in den Verlauf der Imidbildung zu erhalten, versuchten wir, das intermediäre Säurechlorid zu isolieren. Bei der Umsetzung von 7 mit Phosphorpentachlorid bei $60-70^{\circ}\text{C}$ erhielten wir in wechselnden Mengen zwei chlorfreie Produkte. Die eine, kristallin anfallende Verbindung erwies sich als Isocumarinderivat 14, das auch von Knabe und Schaller ⁷⁾ unter ähnlichen Bedingungen erhalten worden ist.

Das schlecht kristallisierende Hauptprodukt bestand aus dem Ketenderivat 15. Diese Verbindung hat Schneckenburger auf anderem Wege erhalten, nämlich durch Einwirkung von Diazomethan auf Homophthalsäureanhydrid ⁸⁾. Die spektralen Daten stimmen überein.



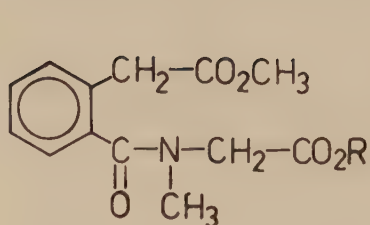
14 (321 nm)



15 (364 nm)

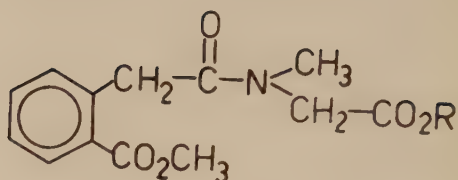
15 reagiert nicht mit Glycinmethylester und kann daher nicht Zwischenprodukt bei der Bildung der Homophthalimide 11 und 12 sein. Der Bildungsweg dieser Verbindungen muß zunächst offenbleiben.

Um die Bildung von Homophthalimiden zu unterbinden, setzten wir nun alkylierte Glycinester ein. Läßt man 7 - nach vorsichtiger Chlorierung mittels Phosphorpentachlorid - mit Sarkosinmethyl- bzw. -äthylester reagieren, so entstehen neben 15 die erwarteten Verbindungen 16 bzw. 17. Außerdem erhält man überraschenderweise geringe Mengen der isomeren Amidester 18 bzw. 19. Die Richtigkeit der Zuordnung ergibt sich aus der später erwähnten Synthese von 18 bzw. 19 auf anderem Wege und aus den weiteren Reaktionen (vergl. S.45,46).



16 R=CH₃ (238nm)

17 R=C₂H₅ (236nm)



18 R=CH₃ (279nm)

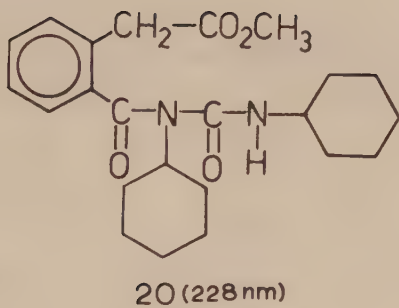
19 R=C₂H₅ (278nm)

Während 18 eine farblose kristalline Substanz ist, werden 16, 17 und 19 als dickflüssige Öle erhalten.

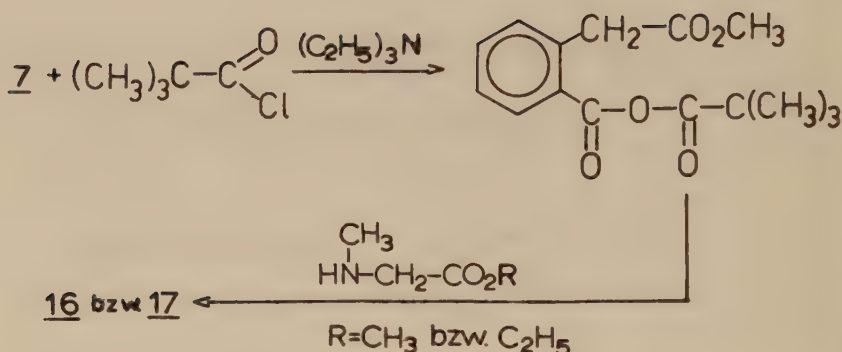
In den Kernresonanzspektren der Amide 16 bis 19 sind die Signale der N-Methylprotonen und zumindest einer der beiden Methylengruppen aufgespalten. Der deutliche Intensitätsunterschied der beiden von einer Protonenart stammenden Signale zeigt, daß es sich nicht um eine Kopplung, sondern um Rotationsisomerie handelt (s.S.56).

Die Ausbeute an den Estern 16 und 17, die von mindestens zwei Nebenprodukten säulenchromatographisch befreit werden müssen, liegt unter 20%. Um sie als Ausgangssubstanzen benützen zu können, mußte ein besserer Syntheseweg gefunden werden.

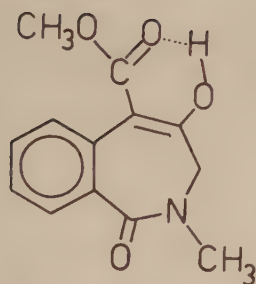
Versuche, mittels der Carbodiimidmethode ⁹⁾ zum Esteramid 16 zu gelangen, führten nur zum Harnstoffderivat 20.



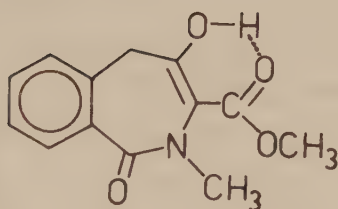
Unbefriedigend verliefen auch Versuche mit N,N-Carbonyldiimidazol ¹⁰⁾ als Kondensationsmittel. Zwar ergab sich aus dem DC, daß tatsächlich 16 gebildet wurde, dies jedoch in geringer Ausbeute; die Hauptmenge bestand aus nicht näher identifizierten Substanzen. Ebenfalls als ungeeignet erwies sich das Chlorkohlensäureester-Verfahren ¹¹⁾; hierbei konnte ausschließlich die Ausgangsverbindung 7 isoliert werden. Schließlich fand sich in einem anderen Anhydridverfahren ¹²⁾ das Mittel der Wahl. Verwendet wurde ein gemischtes Anhydrid von 7 und Pivaloylchlorid, das ohne Isolierung mit Sarkosinester umgesetzt wurde. Es gelang hierbei, 16 bzw. 17 in Ausbeuten von bis zu 80% zu gewinnen.



Durch Erwärmen mit der äquivalenten Menge Natriummethylat/Methanol gelingt die Cyclisierung von 16 zum 2-Benzazepin. Man isoliert zunächst das kristalline Natriumsalz und erhält daraus nach dem Ansäuern ein farbloses Öl, das nach einigem Stehen durchkristallisiert. Analyse und Massengewichtsbestimmung bestätigen die Cyclisierung. Ein Hinweis darauf, welches der beiden denkbaren Cyclisierungsprodukte, 21 oder 21a, vorliegt, ergibt sich aus dem Massenspektrum. In diesem fehlt der Peak für das Tropyrradikalkation ($m/e = 90$), wie es von 21a zu erwarten ist (siehe Massenspektrum von 32). Ein Beweis für das Vorliegen von 21 ist, daß die gleiche Substanz auch aus dem Esteramid 17 erhalten wird. Zur Sicherung der Beweisführung haben wir diese Cyclisierung auch mit Kalium-*t*-Butylat / *t*-Butanol durchgeführt, um eine Umesterung auszuschließen.



21 (280nm)



21a

Im Kernresonanzspektrum von 21 (Abb. 2) fehlt jedes Anzeichen für ein Methinproton. Dafür erscheint bei $\delta = 13,15$ ein Singulett, welches einem Proton entspricht und durch D_2O austauschbar ist. Man muß daraus schließen, daß 21 in $CDCl_3$ weitgehend als Enol vorliegt. In Übereinstimmung hiermit gibt die Substanz eine violette Eisen-III-Reaktion in Methanol. Die Signale bei $\delta = 3,38$, $3,61$, $3,87$ und $4,1$ bilden zwei Linienpaare, welche von der geminalen AB-Kopplung der isolierten Methylengruppe stammen. Die Kopplungskonstante beträgt 15 Hz , $\Delta \nu = 26 \text{ Hz}$ (vergl. Konformationsanalyse S. 58).

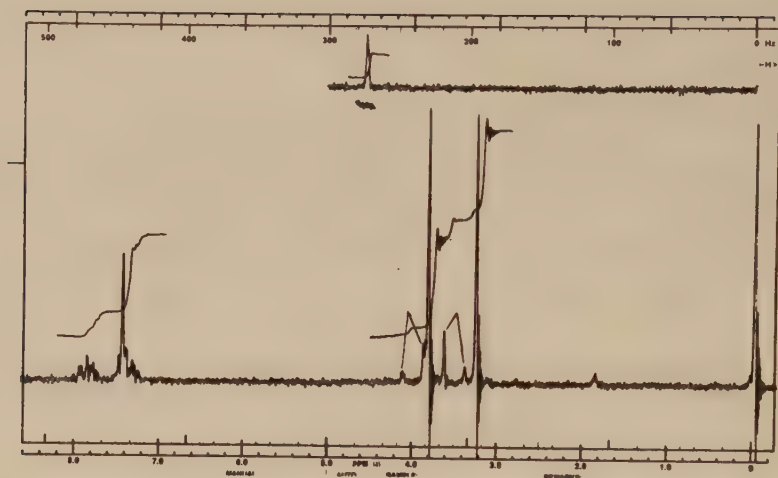
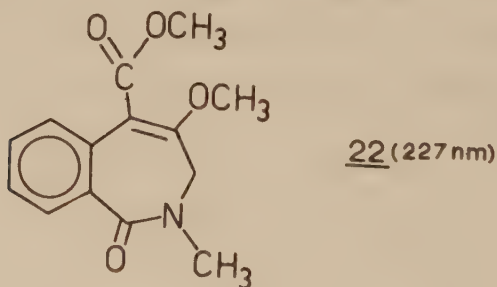


Abb. 2 : NMR-Spektrum von 21 in CDCl_3

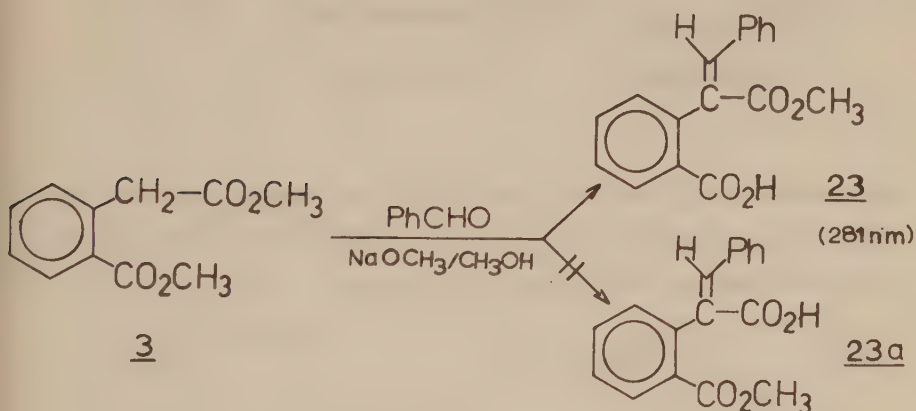
Im IR-Spektrum ist die Ester-Carbonylbande durch Chelatisierung nach 1660 cm^{-1} verschoben.

21 läßt sich mit Diazomethan zu 22 methylieren.

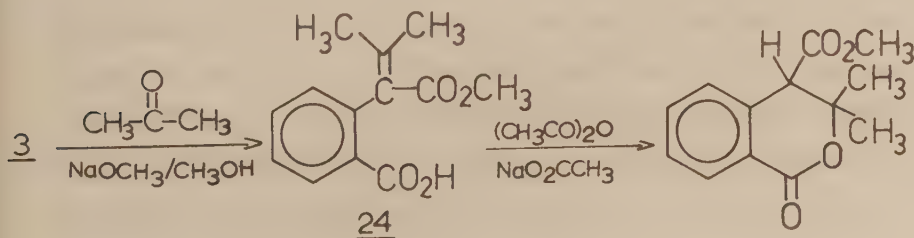


Bei der Cyclisierung von 16 zu 21 hat sich die benzyllische Methylengruppe im Vergleich mit der Methylengruppe des Sarkosinesters als reaktiver erwiesen. Es war nun interessant festzustellen, ob

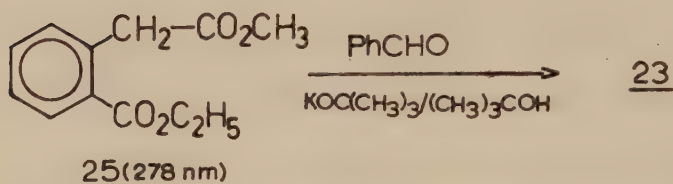
man die andere Cyclisierungsweise, nämlich zu Derivaten von 21a, erzwingen konnte, indem man die Benzylgruppe von 16 blockierte. Dazu versuchten wir, 16 mit Benzaldehyd zu kondensieren. Dies mißlang ebenso wie die Versuche, Benzaldehyd mit der Vorstufe von 16, nämlich 7, zur Umsetzung zu bringen. Bekannt ist dagegen, daß man aus Homophthalsäuredimethylester (2) eine Benzalverbindung erhält ¹³⁾; allerdings bleibt nach den Literaturangaben offen, ob dem Reaktionsprodukt die Struktur 23 oder 23a zukommt.



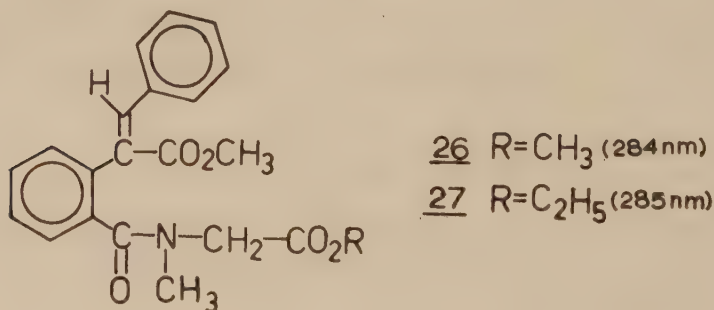
Erwiesen ist demgegenüber die Struktur der aus 2 und Aceton erhältlichen Isopropyliden-Verbindung ¹⁴⁾, die als 24 formuliert werden muß, weil sie ein Cyclisierungsprodukt gibt, das aus dem Isomeren nicht entstehen könnte.



Es war daher wahrscheinlich, daß die auf analogem Wege erhaltene Benzalverbindung die Struktur 23 besitzt. Dies ließ sich leicht dadurch beweisen, daß wir bei der Umsetzung des gemischten Esters 25 mit Benzaldehyd ausschließlich den Methylester 23 erhielten.

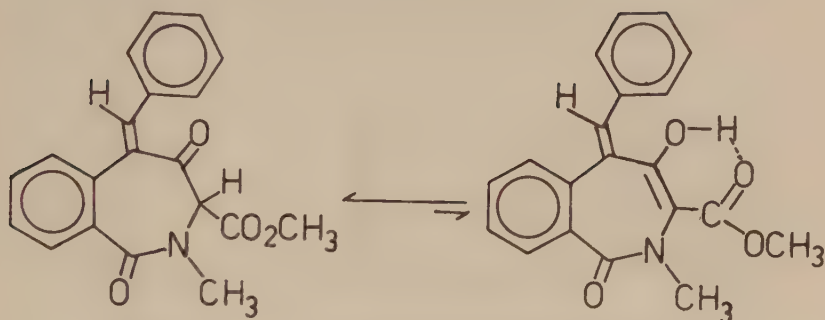


Die Estersäure 23 läßt sich sowohl über das Säurechlorid als auch durch die Anhydridmethode mit Sarkosinmethyl- bzw. -äthylester in sehr guten Ausbeuten zu 26 bzw. 27 umsetzen.

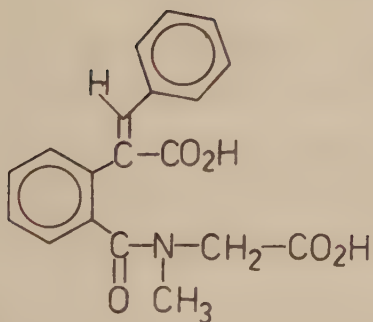


Aus 26 (oder auch aus 27 unter Umesterung) und Natriummethylat entsteht 28. Die Umsetzung verlangt deutlich energischere Bedingungen als die Cyclisierung von 16 zu 21. Die Ausbeute beträgt bestenfalls 40%. Daneben werden 20 bis 30% der Ausgangssubstanz zurückgewonnen. Bei ungenügendem Feuchtigkeitsausschluß kommt es

leicht zur Bildung von 29.



28(315 nm)



29(283 nm)

Das bei $\delta = 4,7$ im NMR-Spektrum von 28 (Abb. 3) auftretende Singulett entspricht genau einem Proton und ist dem Methinproton zuzuordnen; ein Signal für ein Hydroxylproton fehlt. Man kann daraus ersehen, daß obenstehendes Gleichgewicht in CDCl_3 weitgehend auf seiten der Ketoform liegt.

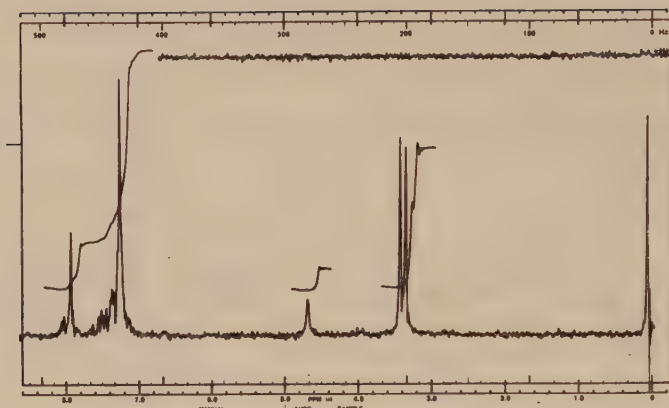
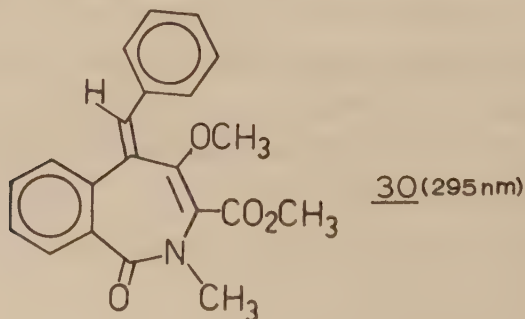


Abb. 3 : NMR-Spektrum von 28 in CDCl_3

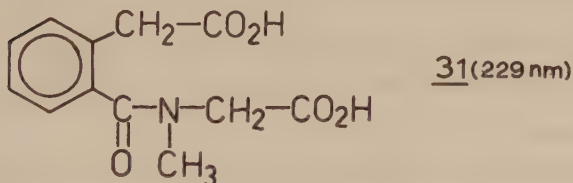
Im übrigen zeigt auch das IR-Spektrum von 28 neben einer Esterbande (1760 cm^{-1}) eine ausgeprägte Keton-Carbonylbande bei 1700 cm^{-1} . Daß die Enolisierung in diesem Falle zurückgedrängt ist, hat vermutlich sterische Gründe. Aus dem Dreidingmodell von 28 läßt sich ersehen, daß die Enolform eine größere Ringspannung aufweist, als die Ketoform.

In Übereinstimmung damit reagiert 28 nicht mit Diazomethan. Man kann den Methyläther 30 jedoch dadurch gewinnen, daß man das Natriumsalz von 28 mit Dimethylsulfat erhitzt.



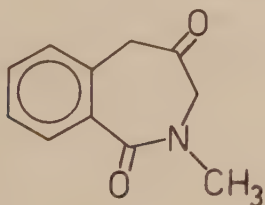
Die Methylierung äußert sich im UV-Spektrum durch eine Blauverschiebung von 20 nm. Im IR-Spektrum wandert die Esterbande von 1760 nach 1720 cm^{-1} , die Amidbande von 1655 nach 1640 cm^{-1} .

Erhitzt man den Ketoester 21 mit verdünnter Alkalilauge, so erfolgt Säurespaltung unter gleichzeitiger Esterhydrolyse zu 31. Der Nachweis ist leicht zu führen durch Umsetzung von 31 mit Diazomethan zum oben beschriebenen Diester 16.

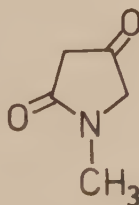


In analoger Weise unterliegt auch die Benzalverbindung 28 der Säurespaltung und Verseifung zu 29.

Eine Ketonspaltung konnte nur bei 21 erreicht werden, während sich die Benzalverbindung 28 beim Erhitzen mit 20%-iger Salzsäure als stabil erwies. Als Ergebnis der Ketonspaltung von 21 isoliert man den N-methylierten "Grundkörper" 32.



32(272 nm)



33

Es ist bekannt, daß die Enolisierung von transfixierten- und daher nicht zur Chelatisierung befähigten - cyclischen β -Dicarbonylverbindungen aus Solvationsgründen mit zunehmender Polarität des Lösungsmittels ansteigt ¹⁵⁾. Dementsprechend berichtet Burghard ¹⁶⁾ von einem deutlich zunehmenden Enolisierungsgrad der 5-Benzyliden-tetramsäuren beim Übergang von Dioxan zu Dimethylsulfoxid oder Trifluoressigsäure als Lösungsmittel. Diesbezüglich gleichartig verhält sich auch 1-Methyl-pyrrolidin-2,4-dion (33), als dessen Phenylloges man 32 ansehen kann: In festem Zustand oder gelöst in CDCl_3 bzw. verdünnter Salzsäure soll 33 als Keton vorliegen, während in Dimethylsulfoxid und in Wasser ein Teil enolisiert und infolgedessen mit wässriger Eisen-III-chlorid eine schwache Braunfärbung gibt (Mulholland und Mitarbeiter) ¹⁷⁾.

Im Gegensatz hierzu ist bei 32 weder in Methanol noch in Wasser/ Methanol eine positive Eisen-III-Reaktion wahrzunehmen. Auf Grund der Tatsache, daß im NMR-Spektrum von 32 (Abb.4) die Signale für beide Methylengruppen sowohl in CDCl_3 (überlagert) als auch in d_6 -DMSO mit gleicher Intensität erscheinen, muß man annehmen, daß 32 in den genannten Lösungsmitteln als Keton vorliegt. Dies wird auch dadurch unterstrichen, daß sich die Substanz mit Diazomethan nicht methylieren läßt.

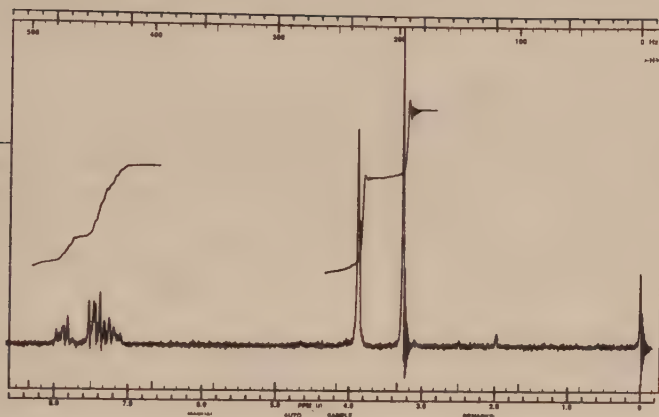
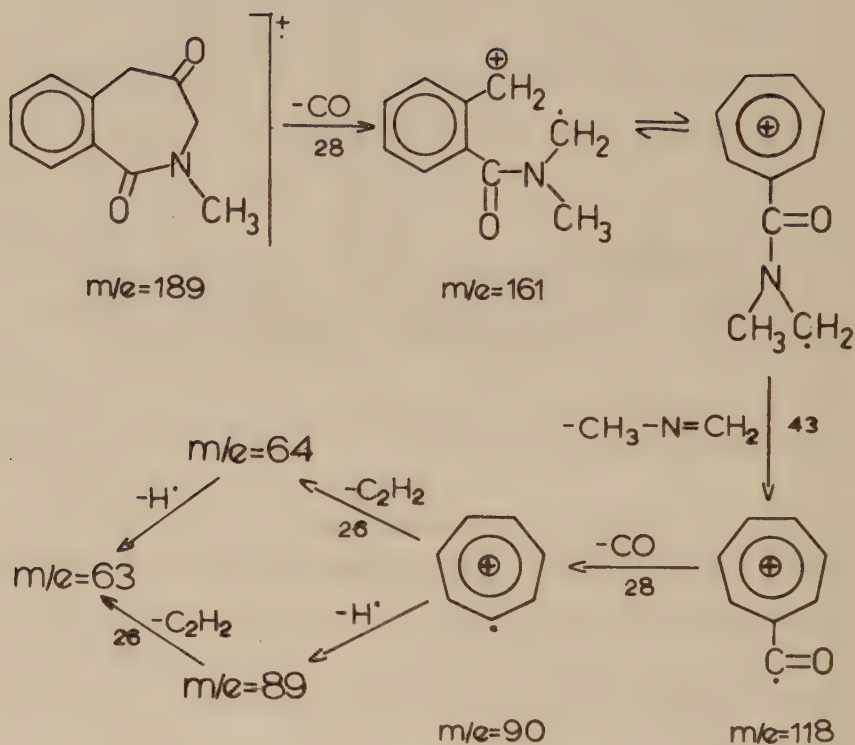


Abb. 4 : NMR-Spektrum von 22 in CDCl_3

Daß 22 auch kristallin Ketonstruktur besitzt, wird durch die Carbonylbande bei 1720 cm^{-1} im IR-Spektrum sichtbar. Im Massenspektrum von 22 findet man den Basispeak bei $m/e = 118$, der dem Tropylocarbonyl-Radikalkation entspricht. Dieses zerfällt in Kohlenmonoxid und Tropylo-Radikalkation ($m/e = 90$) - (vergl. Zerfallsschema auf S.20).

Es wurde festgestellt, daß alle in dieser Arbeit genannten Verbindungen mit einer o-Carbonyl-benzyl-Gruppierung im Massenspektrum das Fragment mit der Masse 90 enthalten, so daß dessen Erscheinen als Charakteristikum für die unveränderte o-Carbonyl-benzyl-Gruppierung gelten darf.



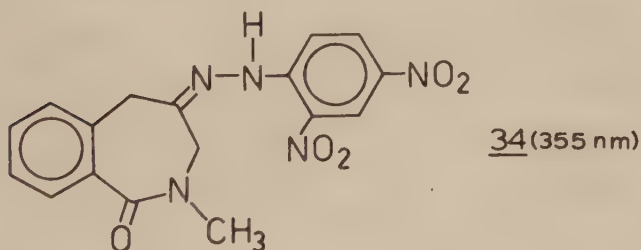
Zerfallsschema von 32

2.2 Umsetzungen

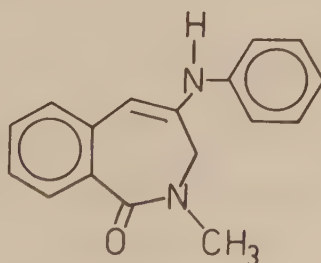
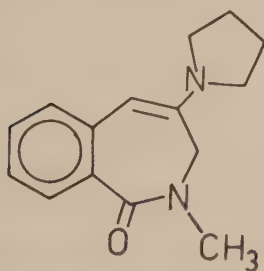
Die Umsetzungen des "Grundkörpers" sollten zeigen, in wie weit man 32 doch noch als Vinyloges der Tetraamsäure 32 auffassen kann.

2.2.1 Ketonderivate

Die Ketogruppe läßt sich leicht durch Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zu 34 nachweisen.

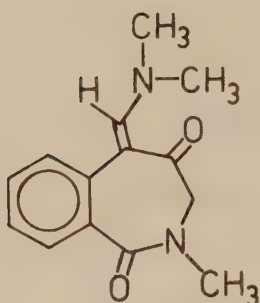


Durch Erhitzen von 32 mit Pyrrolidin in Toluol erhält man das Enamin 35; zur Herstellung der Anilino Verbindung 36 sind höhere Temperaturen notwendig.

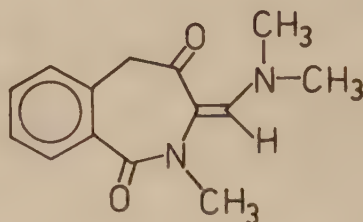


2.2.2 Substitutionsreaktionen

Mit Dimethylformamidacetal könnte 32 an beiden Methylengruppen reagieren. Jedoch sollte die Benzylgruppe die größere Bereitschaft zu Kondensationen zeigen. Nach dem Erhitzen von 32 in überschüssigem Dimethylformamidacetal erhält man als Hauptprodukt ein Öl, dessen Molekulargewicht und Analyse anzeigen, daß von den beiden Methylengruppen nur eine reagiert hat und 37 oder 37a entstanden war.

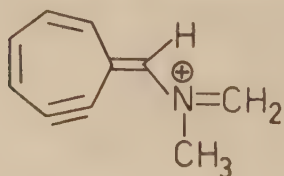


37 (346 nm)

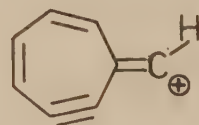
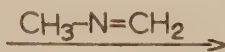


37a

Im Massenspektrum sind keine Fragmente zu finden, die dem Tropyli-Carbonyl-Radikalkation ($m/e = 118$) oder dem Tropyli-Radikalion ($m/e = 90$) entsprechen. Dagegen werden Bruchstücke mit der Masse 144 und 101 in größter Menge registriert. Ihnen dürften die folgenden Strukturen zuzuordnen sein:



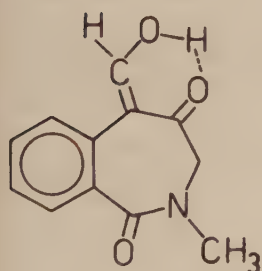
$m/e=144$



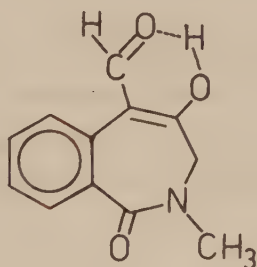
$m/e=101$

Demnach hat das Kondensationsprodukt die Struktur 37.

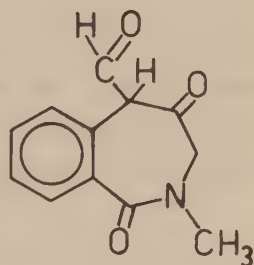
Eigenartigerweise gibt 37 in wässrigem Methanol eine dunkelrote Eisen-III-Reaktion. Dies dürfte jedoch nicht auf 37 selbst, sondern auf sein Hydrolyseprodukt zurückgehen. Daß die Verseifung von 37 tatsächlich sehr leicht vor sich geht, zeigt sich bei der Behandlung mit verdünnter Salzsäure in der Kälte, bei der das Öl rasch in eine neue, kristalline Verbindung übergeht. Sie entspricht 38 in Analyse und Molekulargewicht.



38(320 nm)



38a



38b

Im IR-Spektrum von 38 fehlt eine typische Aldehyd-Carbonylbande, wodurch 38b ausgeschlossen ist.

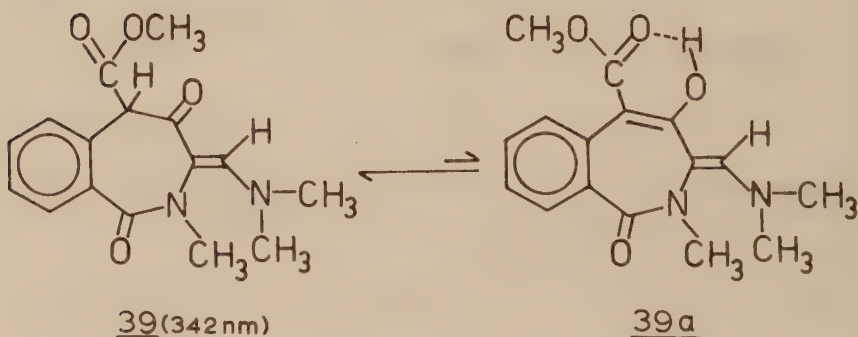
Weitere Aussagen macht das Massenspektrum. Unter der Annahme, daß keine nennenswerte Tautomerisierung während der Zeit vom Verdampfen bis zur Fragmentierung eintritt, kann auf Grund des Massenspektrums das Vorliegen von 38a mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Diese Aussage stützt sich auf Folgendes:

Einmal spaltet sich im Primärschritt CO ab. Es dürfte von der Keton-Carbonylgruppe des Ringes stammen, da eine Decarbonylierung der Säureamidgruppe unwahrscheinlich ist und CO aus der Seitenkette gewöhnlich nur als Sekundärschritt austritt.

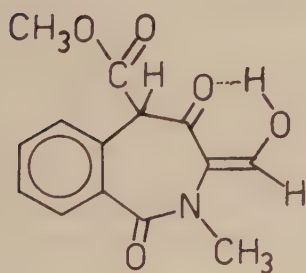
Zum zweiten wird vom Molekülion ($m/e = 217$) häufig ein Bruchstück mit der Masse 71 abgespalten, welches der N-Methylaminoacetyl-Gruppe entsprechen dürfte. Zusammen mit der Tatsache, daß vom Folgebruchstück mit der Masse 146 erneut CO abgespalten wird, schließt dieses das Vorliegen von 38a aus.

Demnach muß 38 als Hydroxymethylenverbindung formuliert werden.

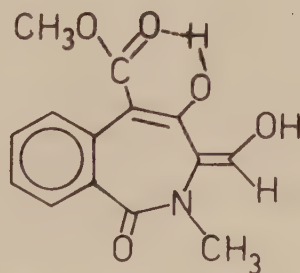
Eine Substitution des Grundkörpers (32) in 3-Stellung sollte erreicht werden, wenn die 5-Stellung blockiert wäre. Zur Überprüfung erhitzten wir die 5-Methoxy-Carbonylverbindung (21) mit überschüssigem Dimethylformamidacetal. Es entstand 39.



Im NMR-Spektrum von 39 entspricht das Signal für das Methinproton bei $\delta = 4,5$ annähernd einem ganzen Proton. Dies läßt vermuten, daß 39 in CDCl_3 - im Gegensatz zur Ausgangsverbindung 21 - vorwiegend als Keton vorliegt. 39 läßt sich nicht aus der Lösung ausfällen und wird deshalb durch Ausschütteln aus schwach basischem Milieu gewonnen. Die Verbindung stellt ein zähflüssiges Öl dar und ist unter Normalbedingungen nicht längere Zeit haltbar. Dies dürfte auch die dunkelrote Eisen-III-Reaktion erklären, die weniger auf 39 als auf dessen Zersetzungsprodukt 40 zurückzuführen sein sollte. Daß die Hydrolyse sehr leicht abläuft, zeigt sich dadurch, daß 40 aus 39 durch Behandeln mit verdünnter Salzsäure in der Kälte gewonnen werden kann. 40 ist eine haltbare, farblose, kristalline Substanz.



40 (327nm)



40a

Im NMR-Spektrum von 40 (Abb. 5) erscheint bei $\delta = 4,86$ ein Signal für ein Methinproton. Auf Grund dessen läßt sich das Vorliegen von 40a ausschließen.

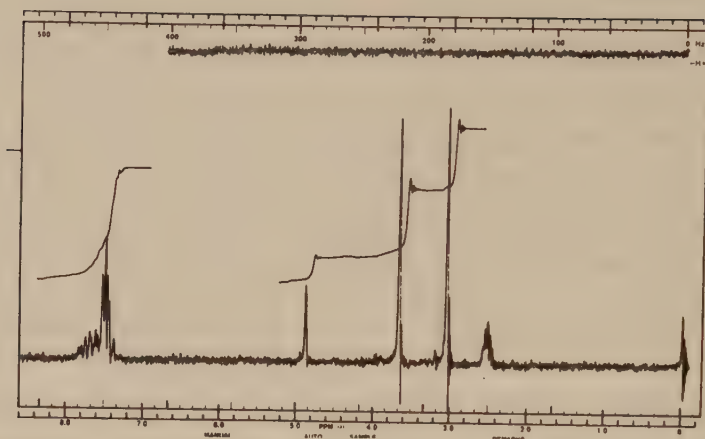


Abb. 5 : NMR-Spektrum von 40 in d_6 -DMSO

Das IR-Spektrum von 40 (Abb.6) zeigt bei 1700 und 1725 cm^{-1} zwei Banden im Carbonylbereich, so daß auch die feste Substanz als Keton vorliegen dürfte. Die breite O-H-Absorption bei 2650 cm^{-1} deutet auf eine außerordentliche Chelatisierung hin. Dies ist bemerkenswert, da bei 40 nach dem Dreidingmodell die Hydroxyl- und die β -ständige Carbonylgruppe in den beiden Wannenkonformationen (vergl. S.58) nicht in einer Ebene liegen.

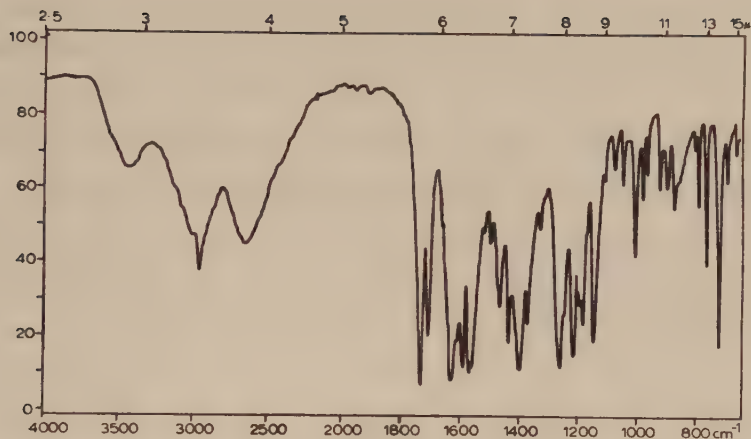
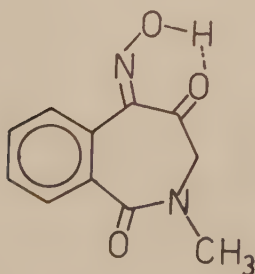


Abb. 6 : IR-Spektrum von 40 in KBr

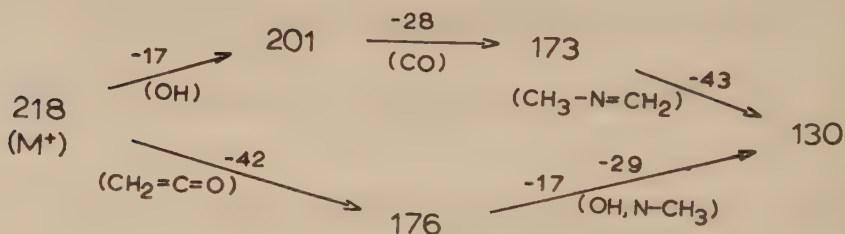
40 gibt eine positive Eisen-III-Reaktion in Wasser oder Methanol.

Als weitere Substitutionsreaktionen wurden die Nitrosierung und die Kondensation mit Carbonylverbindungen untersucht. Setzt man 32 mit der eineinhalbfachen molaren Menge salpetriger Säure um, so entsteht hierbei die Isonitroso-Verbindung 41.



41 (280 nm)

An der normalen Stellung des neuen Substituenten bestehen auf Grund des Massenspektrums kaum Zweifel. Es fehlen nämlich darin die für das Vorliegen der o-Carboxy-Benzoylstruktur typischen Bruchstücke mit der Masse 118 und 90. Demgegenüber erscheinen im Spektrum Peaks für Ionen mit der magnetischen Ablenkung $m/e = 176$ bzw. 130, welche beim hypothetischen 3-Substitutionsprodukt kaum zufriedenstellend erklärt werden können. Das Zerfallsschema sei nachstehend kurz skizziert:

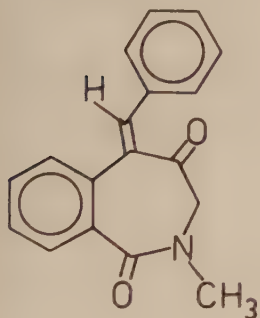


Zerfallsschema von 41

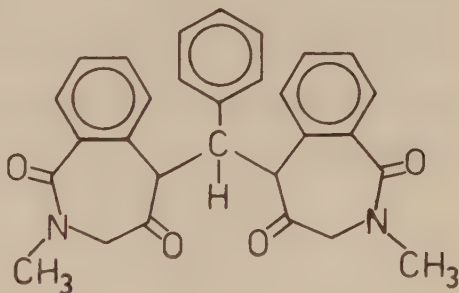
Die zu erwartende intramolekulare Wasserstoffbrückenbindung äußert sich im NMR-Spektrum durch die bei $\delta = 13,2$ (!) auftretende Resonanz des Isonitrosoprotons.

Entsprechend dem Verhalten von 32 bei den bisher beschriebenen Reaktionen war zu erwarten, daß bei der Knövenagel-Kondensation mit Benzaldehyd 42 entstehen sollte; eventuell war mit dem Auftreten der Benzyliden-bisverbindung 42a als Folgeprodukt zu rechnen, wie dies auch bei entsprechenden Umsetzungen von Tetramsäuren beschrieben worden ist ¹⁶⁾. Setzt man 32 mit der äquivalenten Menge Benzaldehyd in Gegenwart von Natrium- bzw. Ammonium-

acetat/Eisessig um, so entsteht als Hauptprodukt eine gelbe Substanz vom Schmelzpunkt 103°C , deren Analyse und Molekulargewicht das Vorliegen einer Benzalverbindung bestätigt. Auf Grund des Massenspektrums kommt der Verbindung die Formel 42 zu, weil die für die freie Benzylgruppe typischen Bruchstücke fehlen.

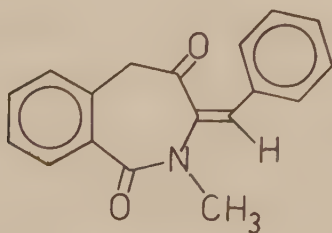


42 (234, 316 nm, breit)



42a

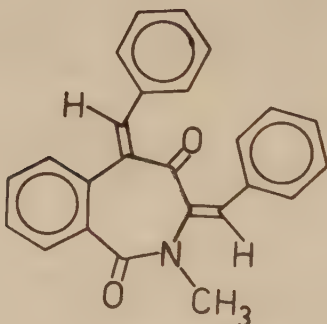
Wird jedoch dieselbe Kondensation in Methanol und in Gegenwart von Piperidin durchgeführt, so erhält man neben 42 als Hauptprodukt eine farblose Substanz vom Schmelzpunkt 259°C . Nach der Analyse und dem Massenspektrum handelt es sich um die isomere Benzalverbindung 43.



43 (229, 300 nm)

Die zunächst überraschende Bildung von 43 dürfte weniger durch eine größere Reaktivität der "zentralen" Methylengruppe verursacht sein, als durch die im Vergleich mit 42 wesentlich geringere Löslichkeit von 43 in Methanol. In Eisessig dagegen sind beide Verbindungen gut löslich mit der Folge, daß beide Methylengruppen nach Maßgabe ihrer tatsächlichen (relativen) Reaktivitäten an der Umsetzung beteiligt sind.

Man kann 43 leicht mit einem weiteren Äquivalent Benzalverbindung zur Bis-Benzalverbindung 44 umsetzen, die auch aus 42 erhalten werden kann.



44 (230, 318 nm, breit)

Wegen zu geringer Löslichkeit gelang es nicht, ein aussagekräftiges NMR-Spektrum der Substanz 43 herzustellen. Im NMR-Spektrum von 42 (CDCl₃) erscheinen die 3-Methylenprotonen auf Grund des Umklappeffektes des Benzazepinringes als zwei Dubletts mit einer gemeinsamen Kopplungskonstante von 15 Hz (siehe S.60, Abb.14). Entsprechend den Umsetzungen mit Benzaldehyd wurden noch weitere Aldehyde eingesetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt. Auch hier ist zu beobachten, daß sich der Ort des Angriffs der Carbonylverbindung durch die Reaktionsbedingungen steuern läßt;

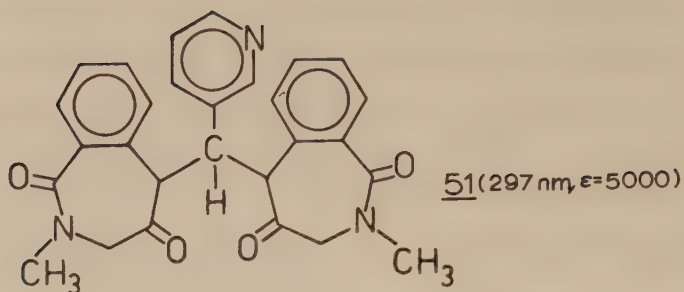
in Methanol/Piperidin werden die 3-Alkyliden-, in Eisessig/
Natriumacetat die 5-Alkylidenverbindungen als Hauptprodukte er-
halten. Die Substanzen 48 und 49 sind von Polymerisationsproduk-
ten verunreinigt, deren vollständige Entfernung nicht gelang.

<u>Carbonylverb.</u>	<u>3-Alkyliden-</u> <u>Verb.</u>	<u>5-Alkyliden-</u> <u>Verb.</u>	<u>2,5-Bisalkyli-</u> <u>den-Verb.</u>
p-Nitrobenzald.	<u>45</u> (271 nm)	<u>46</u> (321 nm)	<u>47</u> (305, breit)
Paraformaldehyd		<u>48</u> (300 nm)	<u>49</u> (300, breit)
Nicotinaldehyd		<u>50</u> (304 nm)	

Tabelle 1: Kondensation von 32 mit Aldehyden

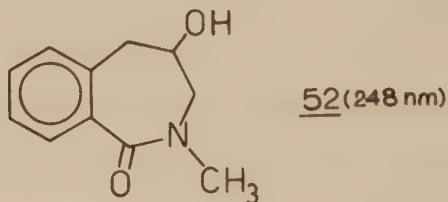
Analoge Versuche, 32 mit Ketonen, wie Aceton, Cyclohexanon und
Acetophenon, zu kondensieren, mißlangen; es wurden die Ausgangs-
substanzen zum größten Teil unverändert zurückerhalten.

Erfolglos verliefen auch Versuche, ausgehend von den beschriebe-
nen Alkylidenverbindungen und 32 nach Art der Michael-Addition
Alkyliden-bis-benzazepindione herzustellen. Nur im Falle des
Nicotinaldehyds als Carbonylkomponente konnte, nach der Methode
von H. Burghard ¹⁶⁾, eine derartige Umsetzung unter Bildung von
51 erreicht werden.



2.2.3 Hydrierungen

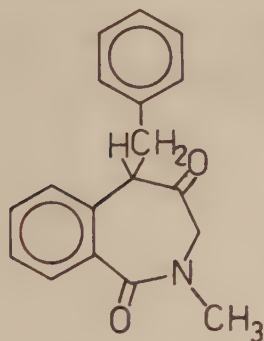
Die Hydrierbarkeit von 32 mit Borhydriden sollte sich in der Umwandlung der Keto- in die Hydroxylgruppe äußern. Als günstig erwies sich die Umsetzung mit Lithiumborhydrid in Dioxan; hierbei entstand, wie erwartet, 52.



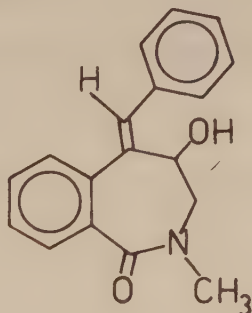
Das Vorliegen der Struktur ergibt sich neben Analyse und Molekulargewicht aus dem IR-Spektrum (Hydroxylabsorption bei 3300 cm^{-1}).

Die Möglichkeiten zur Hydrierung der Alkyliden-Verbindungen untersuchten wir an der relativ gut erhältlichen Substanz

42. Bei Ähnlichkeit mit Tetramsäuren wäre dabei die Bildung der Benzylverbindung 53 sowohl bei katalytischer Hydrierung als auch mit Borhydriden zu erwarten gewesen. Man erhielt jedoch 53 nur bei der quantitativ verlaufenden katalytischen Hydrierung.



53 (278 nm)



54 (260 nm, breit)

Die IR-Carbonylabsorption der neuen Verbindung findet sich um 30 cm^{-1} nach höheren Frequenzen verschoben bei 1730 cm^{-1} . Durch Borhydrid wird nur die Carbonylgruppe von 42 angegriffen. Es entsteht 54, wie sich aus dem IR-Spektrum (OH-Valenzschwingung bei 3400 cm^{-1}) ergibt. Man kann also auch hier einen deutlichen Unterschied im reaktiven Verhalten von Tetramsäuren und ihren "Phenylogen" feststellen.

2.2.4 Ringkontraktion

Beim Behandeln von 32 mit der äquivalenten Menge Brom in Eisessig fallen nach 30 Minuten Kristalle aus, deren Analyse und Massengewichtsbestimmung auf eine Verbindung 32 - 2H hinweisen.

Im NMR-Spektrum der Substanz (Abb.7) fehlen Peaks von Methylenprotonen. Außer den Signalen für die N-Methylgruppe und dem Aromaten sind nur Resonanzen für je ein Proton bei $\delta = 7,2$ und $\delta = 9,7$ (beide nicht D_2O austauschbar) zu erkennen, die auf eine Vinyl- und eine Aldehydgruppe hindeuten.

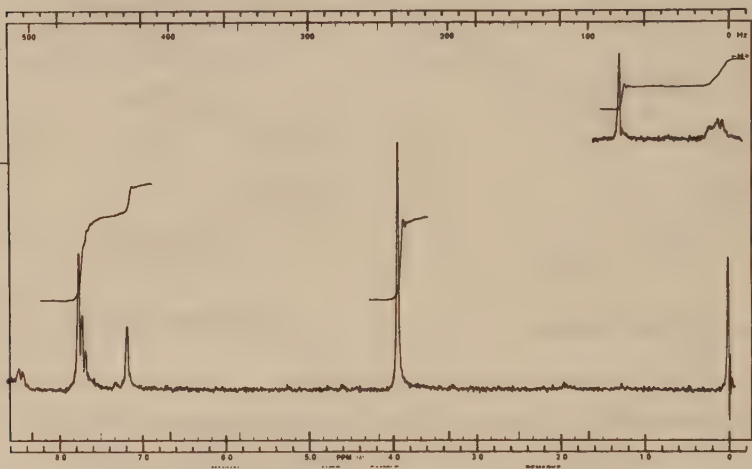
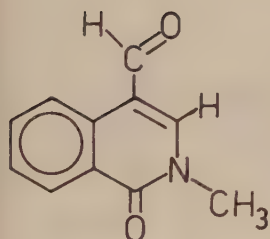
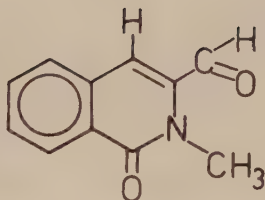


Abb. 7 : NMR-Spektrum von 56 in $CDCl_3$

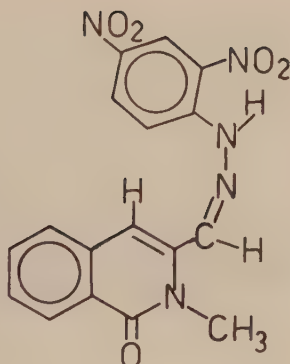
Die Carbonylfunktion wird im IR-Spektrum durch eine Absorption bei 1690 cm^{-1} sichtbar. Die Lage der Bande weist auf einen α,β -ungesättigten Aldehyd hin. Die Carbonylgruppe läßt sich auch leicht durch Umsetzung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zu 57 nachweisen. Dies legt nahe, daß es sich um eine der beiden folgenden Verbindungen (55 oder 56) handelt.



55



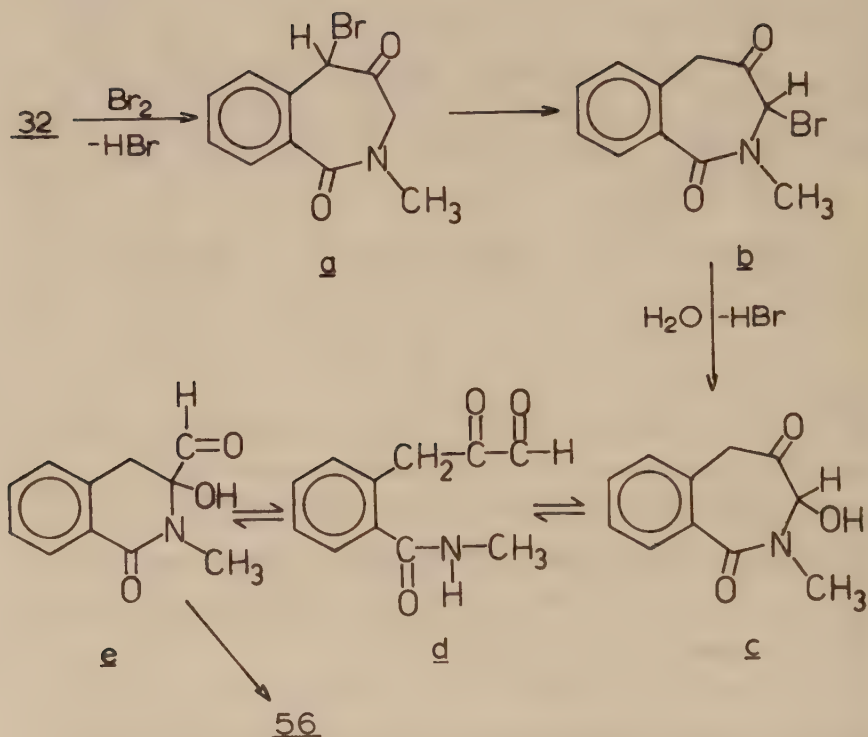
56(330nm)



57(405nm)

55 ist bereits beschrieben ^{18,19)}. Die diesbezüglichen, untereinander nicht übereinstimmenden Literaturangaben erlauben jedoch keine Entscheidung über die Identität mit der neuen Substanz. Bei Nacharbeit der Synthese von Horning ¹⁹⁾ erwies sich schließlich, daß die von uns erhaltene Substanz mit 55 hinsichtlich DC, NMR, IR, Schmp. nicht identisch ist.

Geht man von der Richtigkeit der Struktur 56 aus, so kann man sich die Bildung gemäß der folgenden Formulierung vorstellen:



Man nimmt allgemein an, daß einer Ketonbromierung eine säurekatalysierte Enolisierung vorangeht, die der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist ²⁰⁾. Vom Mechanismus und den Erfahrungen bei den Substitutionsreaktionen her ist bei 32 eine Bromierung in der Benzylstellung zu erwarten. Das Primärprodukt kann man

als "phenyloges α -Brom-Acetessigsäureamid" ansehen. Vom α -Brom-acetessigester ist bekannt, daß er durch Bromwasserstoff rasch und irreversibel zu γ -Brom-Acetessigester umgelagert wird ^{21,22}).

Die treibende Kraft der Umlagerung ist in der Festigung der Kohlenstoff- Brombindung zu suchen, indem jeweils die Verbindung mit stärker positiviertem Bromatom verschwindet ²³). Entsprechen-

de Bromwanderungen mit Eisessig/Bromwasserstoff sind auch bei β -Diketonen bekannt ²²). Wir vermuten deswegen, daß auch bei der

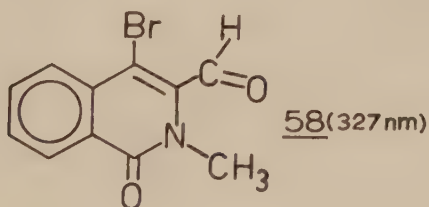
Bromierung von 32 eine Umlagerung zu b erfolgt, die eventuell durch die zum Isochinolin führende Folgereaktion begünstigt wird.

Das Zwischenprodukt b ist als α -halogeniertes Amin besonders reaktionsfreudig, sodaß leichte Hydrolyse zu c zu erwarten ist.

Über die Ring-Ketten-Tautomeren c, d und e ist Wasserabspaltung zu 56 möglich.

56 kann mit einem weiteren Äquivalent Brom zu 58 weiterreagieren.

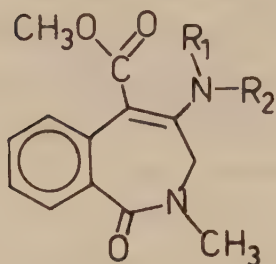
Dieselbe Substanz wird auch neben 56 erhalten, wenn man 32 mit mindestens zwei Äquivalenten Brom umsetzt.



2.2.5 Umsetzungen der Enoläther 22 und 30

Es sollte möglich sein, Enoläther wie 22 oder 30 mit Nucleophi-

len umzusetzen. Erhitzt man 22 bzw. 30 mit einem Überschuß an Amin in Methanol, so entstehen in guter Ausbeute die entsprechenden Enamine (Tabelle 2 bzw. 3).



59-63

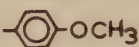
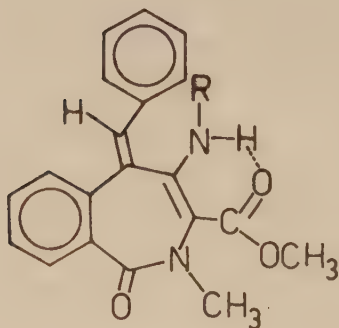
	R ₁	R ₂	nm
59	H	H	295
60	H	CH ₃	310
61	H	CH ₂ -C ₆ H ₅	311
62	H		316
63			246

Tabelle 2: Enamine aus 22 (240 nm)



64-67

	R	nm
64	H	278 (breit)
65	CH ₃	274 (breit)
66	CH ₂ -C ₆ H ₅	297 (breit)
67		283 (breit)

Tabelle 3: Enamine aus 30 (295 nm)

Die Verbindungen 64-67 zeigen neben dem angegebenen UV-Maximum noch eine langgezogene, bis in den sichtbaren Bereich reichende

Absorption. Wie aus der Tabelle 2 gut zu ersehen ist, hat die Bildung der Enamine aus Ammoniak und primären Aminen eine kräftige Rotverschiebung im UV um durchschnittlich 70 nm zur Folge. Dagegen verändert sich das Maximum bei der Bildung von 63 in der gleichen Richtung nur um 6 nm, offenbar wegen fehlender Wasserstoffbrückenbindung. Demgemäß zeigt 63 im IR-Spektrum auch die geringste Verschiebung der Ester-Carbonylgruppe (von 1710 nach 1680 cm^{-1}), während bei den übrigen Verbindungen die entsprechenden Absorptionen bei etwa $1650\text{--}60\text{ cm}^{-1}$ auftreten.

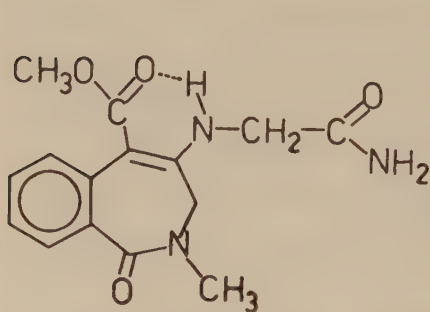
In den Kernresonanzspektren erscheinen die NH-Protonen breit im Bereich von $\delta = 8,0\text{--}11,2$, wobei die Lage von der Elektronegativität des Restes R_2 bestimmt wird. Bei 60,61 sowie 65 und 66 sind HC-NH-Kopplungen zu beobachten, wie dies beim Vorliegen der Teilstruktur HC-NH-C= üblich ist ²⁴⁾.

Erstaunlicherweise reagiert Pyrrolidin unter den Standardbedingungen nicht mit 30. Beim Betrachten des Dreiding-Modells neigt man dazu, hierfür sterische Hinderungsgründe verantwortlich zu machen. Setzt man eine trans-Konfiguration des Stilbensystems voraus, so ist der Angriff an der Methoxylgruppe von 30 stark behindert und im Enamin dürfte die Koplanarität des konjugierten Systems leiden.

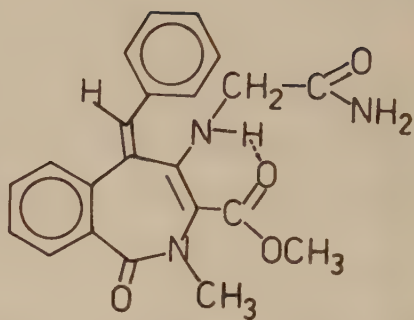
Verbindungen vom Typ 22 oder 30 bieten die Möglichkeit, mit bifunktionellen Aminen Tricyclen herzustellen. Reaktionsprodukte mit o-Phenylendiamin, die wegen ihrer strukturellen Beziehung zu den eingangs erwähnten Arzneistoffen von Interesse gewesen wären, konnten nicht erhalten werden.

Aus 22 bzw. 30 und Glycinamid wurden 68 bzw. 69 erhalten; der

Ringschluß gelang auch hier nicht.

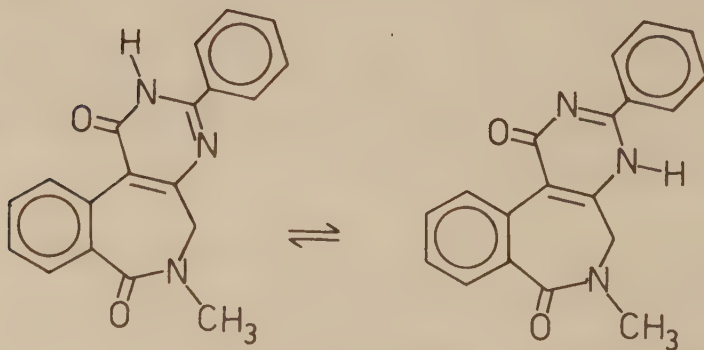


68(308nm)

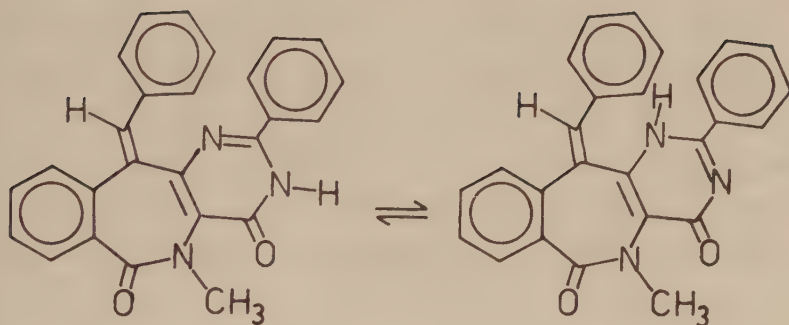


69(278 nm)

Setzt man jedoch 22 bzw. 30 mit Benzamidin um, so gelangt man zu den entsprechenden tricyclischen Verbindungen 70 bzw. 71.



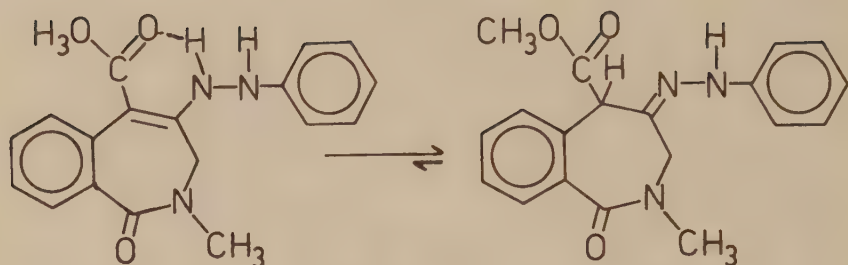
70(329 nm)



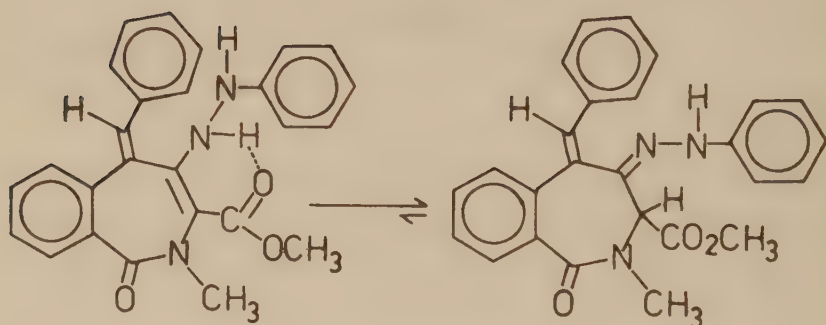
71(290nm)

Sowohl 70 als auch 71 lösen sich in Natronlauge und sind gekennzeichnet durch hohe Schmelzpunkte (über 300°C). Außerdem haben sie gemeinsam, daß sie in tautomeren Formen vorliegen können, wobei nach den IR-Spektren die (vinylogenen) Amid-Formen bevorzugt zu sein scheinen. Dies steht im Einklang mit neueren Untersuchungen an Pyrimidonen ²⁵⁾.

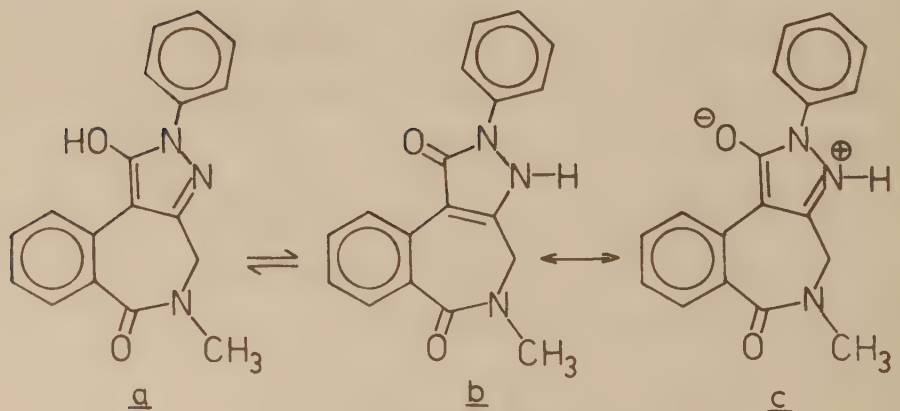
Ein weiterer Tricyclus wurde aus 22 mit Phenylhydrazin erhalten. Zunächst isolierte man das offenkettige Reaktionsprodukt 72, das, wie aus dem Signal für ein Methinproton bei $\delta = 5,0$ im NMR-Spektrum zu schließen ist, als Hydrazone vorliegt. Entsprechendes gilt von dem Reaktionsprodukt 73 aus 43 und Phenylhydrazin. Der Ringschluß zum Pyrazolon gelang jedoch nur mit 72; beim Erhitzen mit Natriummethylat entstand 74.



72 (304 nm)



73 (355 nm)



74 (258, 340 nm, breit)

Das NMR-Spektrum von 74 (DMSO) läßt auf das Vorliegen von nur einem der Tautomeren schließen. Es gibt jedoch keine Auskunft darüber, welches der beiden vorliegt. Ebenfalls keine diesbezüglichen Aufschlüsse ergeben sich aus dem Vergleich der UV-Absorptionsmaxima von 74 mit den N- bzw. O-Alkylderivaten 75 und 76. Das Fehlen einer Carbonylabsorption über 1615 cm^{-1} im IR-Spektrum (Abb.8) scheint zunächst auf das Vorliegen der Enolform hinzuweisen, wie dies auch von Refn ²⁶⁾ bei ähnlichen Pyrazolonen angenommen wurde. Jedoch ist nur eine geringe Hydroxylabsorption bei 3450 cm^{-1} festzustellen, während andererseits eine breite Bande zwischen 2600 und 2300 cm^{-1} vorhanden ist, die auf die zwitterionische Struktur im Sinne der Grenzformel c zurückzuführen sein dürfte ²⁷⁾.

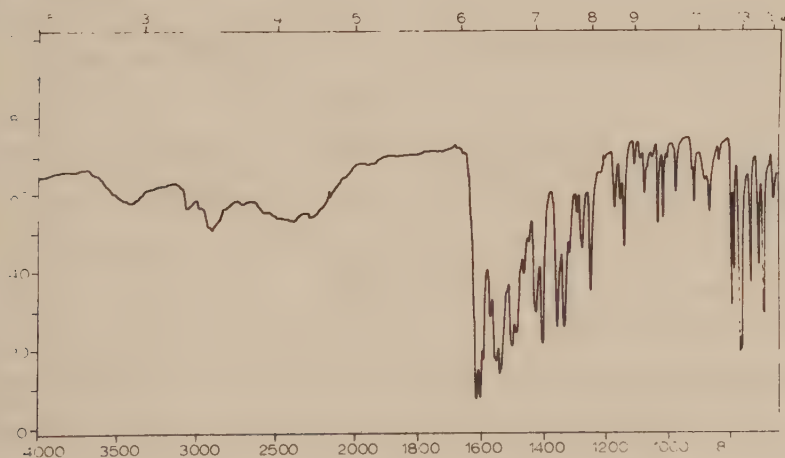
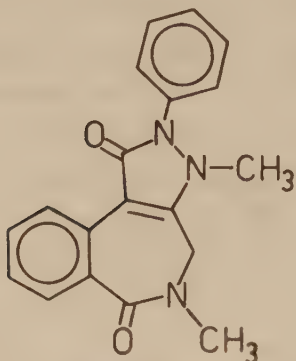


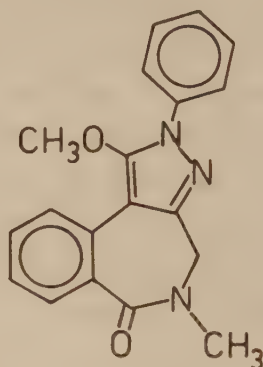
Abb. 8 : IR-Spektrum von 74 in KBr

Methyliert man das Natriumsalz von 74, das sich aus einer Lösung von 74 in heißem Xylol durch vorsichtiges Zutropfen einer Na-

triummethylat-Lösung in Methanol rein erhalten läßt, mit Dimethylsulfat, so gelangt man zu zwei neuen Substanzen. Eine der beiden fällt beim Erkalten zum großen Teil aus, die andere kann durch Schichtchromatographie rein gewonnen werden. Beide besitzen die Masse 319, sodaß es sich um 75 und 76 handelt.



75 (296 nm) $R_F = 0,4$



76 (267 nm) $R_F = 0,7$

Nach dem Verhalten der Substanzen bei der Chromatographie dürfte die Substanz mit dem kleineren R_F -Wert die Formel 75 haben. Diese Annahme wird durch die IR-Spektren insofern gestützt, als bei 75 eine Bande bei 1660 cm^{-1} auftritt, die man der Pyrazolon-Carbonylgruppe zuordnen kann, während eine entsprechende Absorption beim Isomeren 76 fehlt. Im Gegensatz zu 74 liefert allerdings das IR-Spektrum von 75 keinen Hinweis auf das Vorliegen einer zwitterionischen Resonanzstruktur, die 74c entspricht. Man kann daraus folgern, daß letztere durch die Alkylierung an Gewicht verliert. Ein analoges Verhalten wird vom Tetrahydro-3(1)-indazolone-System berichtet ²⁷⁾.

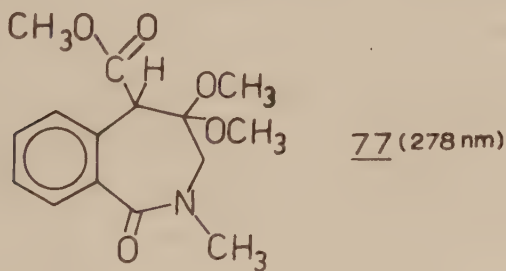
Durch Vergleich der NMR-Spektren lassen sich kaum eindeutige Aussagen treffen, weil bei 75 durch das Lösungsmittel (CF_3COOD)

alle Signale nach höheren Frequenzen verschoben sind.

Im Massenspektrum von 75 ist im Gegensatz zu dem von 76 ein relativ häufiges Spaltprodukt mit der Masse 199 festzustellen, welches recht gut mit einer Abspaltung von Ph-N=N-CH_3 ($m/e = 120$) aus dem Molekölion erklärt werden kann. Dieser Zerfall ist aber nur bei 75 möglich.

Das Ausbeuteverhältnis von 75 zu 76 beträgt ungefähr 60:40.

Es gelang nicht, die Enoläther 22 oder 30 mit Anionen von CH-Aciden im Sinne eines nucleophilen Austausches der Methoxygruppe umzusetzen. Statt dessen wurde bei Anwesenheit von Natriummethylat das Ketal 77 erhalten.



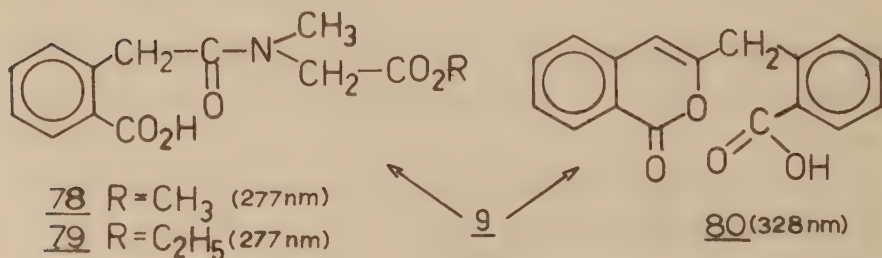
77 zeigt im NMR-Spektrum bei $\delta = 4,2$ ein Singulett für das Methinproton und bei $\delta = 3,38$ ein Signal für die beiden Methylenprotonen.

Auch bei diesen Versuchen zeigte sich die deutlich geringere Reaktivität der Siebenring-Verbindungen im Vergleich mit entsprechenden Tetramsäure-Enoläthern, die glatt mit CH-Aciden reagieren ²⁸⁾.

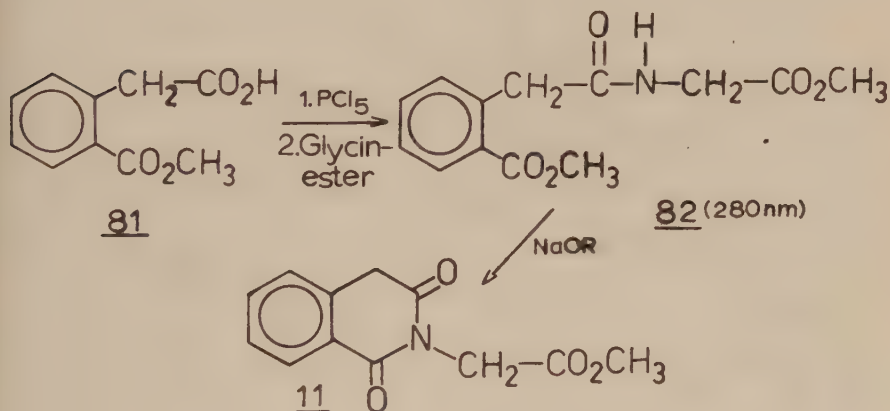
3. Tetrahydro-3-benzazepinone

3.1 Synthese und Struktur

3-Benzazepin-1,4-dione (2) sollten sich durch Cyclisierung von Homophthalamidestern des Typs 10 (siehe S. 4) synthetisieren lassen. Diese Vorstufen sollten aus Homophthalsäureanhydrid 2 durch Umsetzung mit den entsprechenden Aminosäureestern zugänglich sein (vergl. Schema auf S. 4) in Analogie zu anderen Aminolysen des Anhydrids 2 ^{29,30}). Orientierende Versuche zeigten, daß dies nur zum Teil möglich ist. So konnten aus 2 und Sarkosinestern die erwarteten Amidsäuren 78 und 79 erhalten werden; mit Diazomethan entstehen die entsprechenden Ester, die unter der Bezeichnung 18 bzw. 19 oben schon erwähnt wurden. Bei der Umsetzung von 2 mit Glycinestern dagegen isolierte man je nach Reaktionsbedingungen entweder 80, das Selbstkondensationsprodukt des Anhydrids, das literaturbekannt ist ^{31,32,33}), oder die Homophthalimide 11 bzw. 12.



In diesem Fall mußte daher der Weg über die Homophthalester-säure 81 eingeschlagen werden, deren Umsetzung mit Phosphor-pentachlorid ³⁴⁾ und anschließend mit Glycinmethylester 82 er-gab.



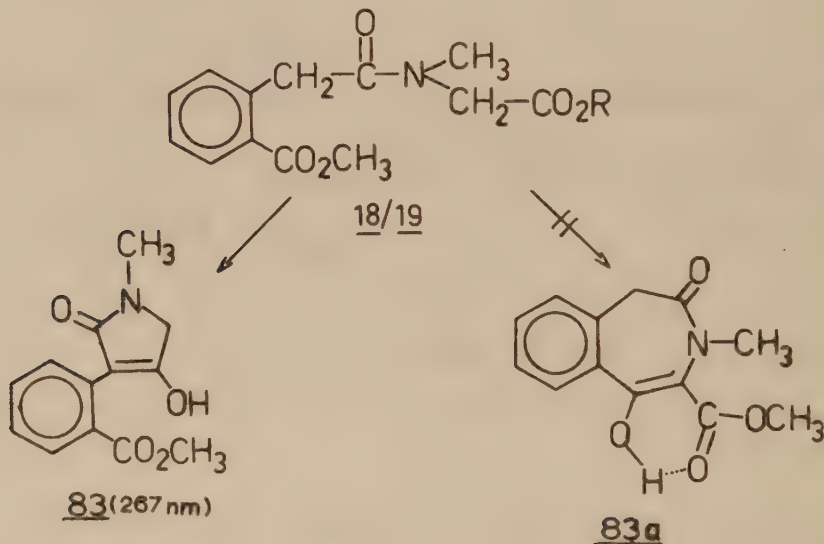
Weder aus 82 noch aus den Amidestern 18 bzw. 19 konnten 3-Benz-azepine erhalten werden.

82 bildet unter den Bedingungen der Dieckmann-Kondensation - wie nach den Erfahrungen mit dem Isomeren 8 auch zu erwarten war - ausschließlich das Imid 11.

Den Estern 18 und 19 ist diese "Ausweichreaktion" versperrt; die Dieckmann-Kondensation nimmt aber auch hier einen anderen als den gewünschten Verlauf.

Beim Erhitzen von 18 mit Natriummethylat/Methanol isoliert man ein Natriumsalz, das nach dem Ansäuern eine schwach gelb ge-färbte Substanz liefert. Ihre grünblaue Eisen-III-Reaktion, die Analyse und das Molekulargewicht sind mit der Benzazepinstruktur 83a vereinbar. Daß dies aber nicht stimmen kann, zeigt sich bei

der gleichartigen Umsetzung des Äthylesters 19 mit Kalium-t-Butylat/t-Butanol, bei der die gleiche Verbindung wie aus dem Methylester 18 entsteht. Demnach muß die neue Verbindung die Struktur 83 besitzen.



In Übereinstimmung damit wird eine IR-Absorption bei 1730 cm^{-1} für eine nicht-chelatisierte Estergruppe beobachtet (vergl. Abb. 9). Die Tetramsäurestruktur macht auch die weitgehende Enolisierung verständlich, die sich aus dem NMR-Spektrum (in DMSO) ergibt.

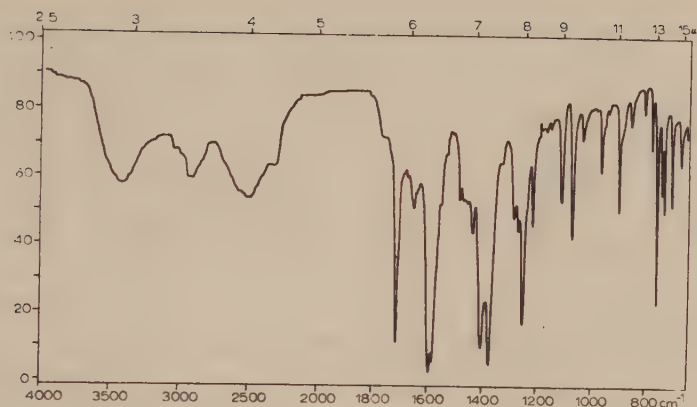
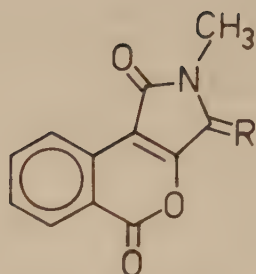
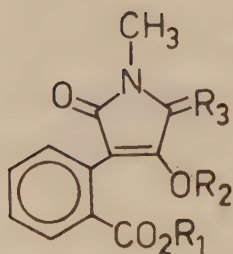


Abb. 9 : IR-Spektrum von 83 in KBr

Die Bildung von 83 entspricht dem Weg, der schon 1909 von R. Anschütz und R. Böcker ³⁵⁾ zur Synthese von Tetramsäuren benützt worden ist. Es erschien in diesem Zusammenhang interessant, 83 als 3-(o-Methoxycarbonyl)-phenyl-tetramsäure durch einige Reaktionen zu charakterisieren.

Durch alkalische Verseifung von 83 wird die Carbonsäure 84 erhalten, die einerseits mit Diazomethan in den Diester 85 und andererseits beim Erhitzen oder mit 2%-iger Salzsäure in das Lacton 86 übergeht. Das IR-Spektrum von 86 ist durch die typischen Isocumarinbanden ⁷⁾ bei 1730, 1740 und 1750 cm⁻¹ gekennzeichnet.



84 $R_{1,2}=H, R_3=H_2$ (286 nm)

86 $R=2H$ (324 nm)

85 $R_{1,2}=CH_3, R_3=H_2$ (290 nm)

87 $R=CH-N(CH_3)_2$ (398 nm)

89 $R_{1,2}=H, R_3=CH-Ph$
(323 nm)

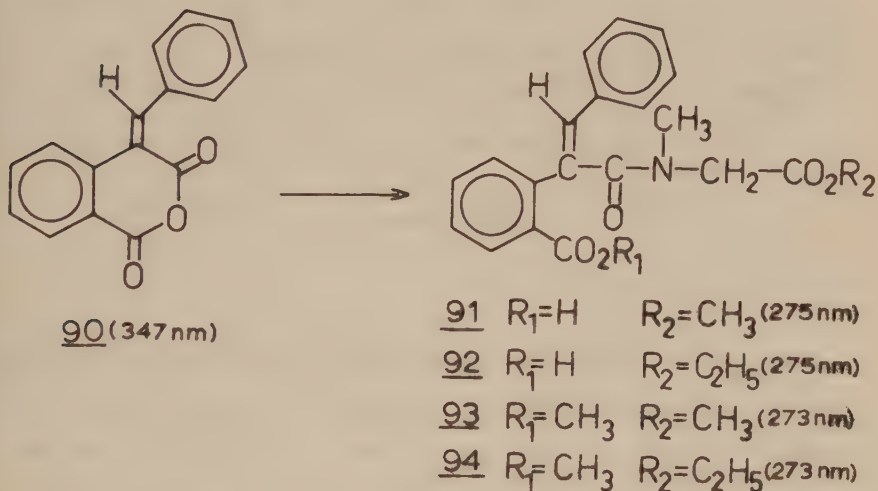
88 $R=CH-Ph$ (355 nm)

Die Methylengruppe im Lactamring von 83 läßt sich durch Kondensationsreaktionen nachweisen. Beim Erhitzen mit Dimethylformamid-acetal entsteht unter gleichzeitigem Ringschluß das Isocumarin 87. In analoger Weise liefert die Umsetzung von 83 mit Benzaldehyd in Methanol mit Piperidin als Katalysator die Benzyldenverbindung 88.

Durch Erhitzen mit Kalilauge läßt sich spezifisch der Isocumarin-lactonring spalten. Aus 88 entsteht hierbei 89.

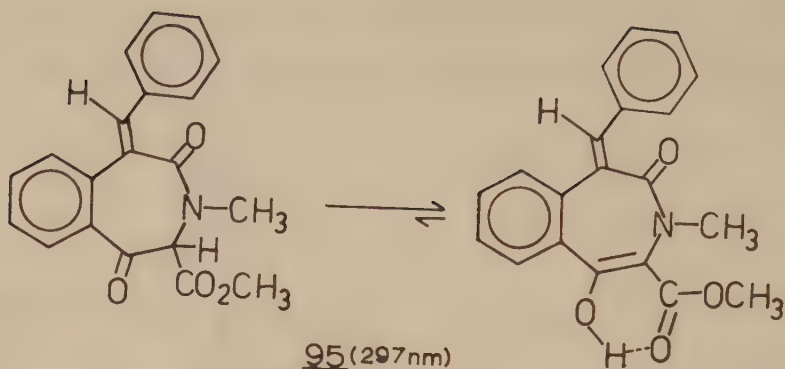
Die beschriebenen Ringschlußversuche mit den Homophthalsäure-amidestern spiegeln die allgemeine Erfahrung wider, daß Sieben-ringe sich schlechter bilden als Fünf- oder Sechsringe. Zur Herstellung von 3-Benzazepinen war es daher notwendig, alle Ausweichreaktionen zu blockieren. Als geeignete Vorstufe erschienen

die Amidester 23 und 24, die man ausgehend vom bekannten ^{36,37)} Benzylidenhomophthalsäureanhydrid 90 in zwei Stufen erhalten kann.



Daß die Ringöffnung bei der Aminolyse von 90 wie formuliert abläuft, ergibt sich aus der Tatsache, daß 23 bzw. 24 in ihren physikalischen Daten nicht identisch sind mit den oben beschriebenen Estern 26 und 27. Beispielsweise zeigen die NMR-Spektren von 23 oder 24 im Gegensatz zu denen von 26 oder 27 keine Rotationsisomeren bei Raumtemperatur.

Durch Erhitzen in Natriummethylat/Methanol lassen sich die Substanzen 23 als auch 24, letztere offensichtlich unter Umesterung, zum 3-Benzazepincarbonester 25 cyclisieren.



Das NMR-Spektrum von 95 (Abb. 10) zeigt ein Gleichgewicht zwischen Keto- und Enolform an. Aus den Integralen der Singulettts von Methin- und Hydroxylproton ($\delta = 4,8$ bzw. $12,55$) ergibt sich das Überwiegen der Enolform mit etwa 80%. Wie bei chelatisierenden β -Dicarbonylverbindungen üblich ³⁸⁾, steigt der Ketongehalt bei Übergang zu polaren Lösungsmitteln an; so fällt in Aceton der Enolanteil auf etwa 75% und in DMSO auf etwa 60%.

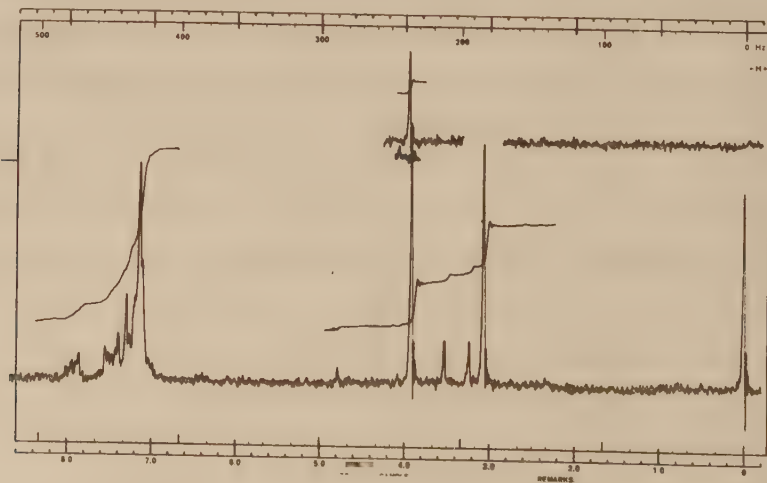
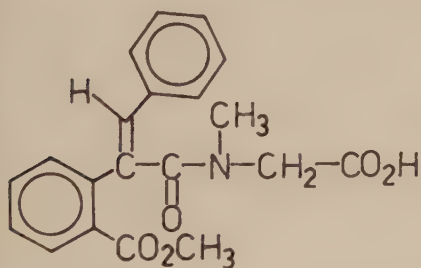


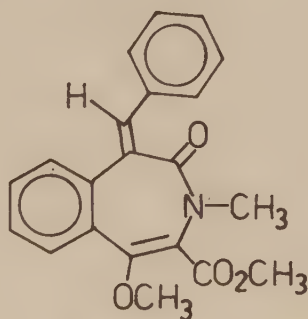
Abb. 10 : NMR-Spektrum von 95 in CDCl_3

Im IR-Spektrum macht sich die Chelation durch Verschiebung der Estercarbonylbande nach 1660 cm^{-1} bemerkbar.

Bei der Herstellung von 25 entstand als Nebenprodukt 26, das wahrscheinlich durch teilweise Hydrolyse der Ausgangsprodukte entstanden ist, da bei Versuchen zur Säurespaltung von 25 kein derartiger Halbesther erhalten werden konnte.



96 (271 nm)

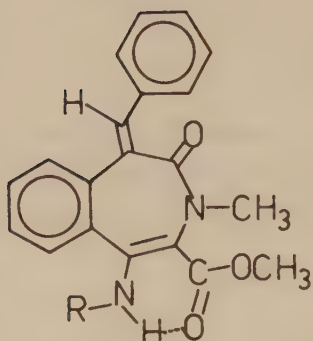


97 (284 nm)

Aus 25 kann durch Behandlung mit Diazomethan 27 erhalten werden. Der Fortfall der Chelatisierung äußert sich, wie üblich, im UV-Spektrum in einer Blauverschiebung (13 nm) und im IR-Spektrum in einer entsprechenden Verschiebung der Estercarbonylbande (nach 1725 cm^{-1}).

3.2 Umsetzungen des Enoläthers 27

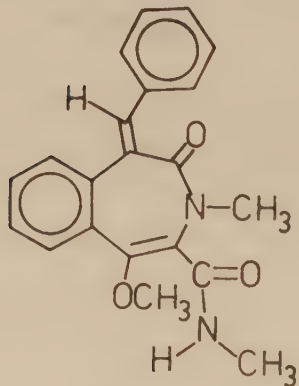
Um Enamine herzustellen, wurde 27 mit denselben Aminen wie 22 und 30 umgesetzt; dabei wurden folgende Verbindungen erhalten:



98 R = CH₂-C₆H₅ (304 nm)

99 R = CH₃ (300 nm)

Bei der Reaktion mit Methylamin entsteht neben 99 das isomere Amid 100. Die Strukturzuordnung ergibt sich aus den UV-Maxima der Isomeren.



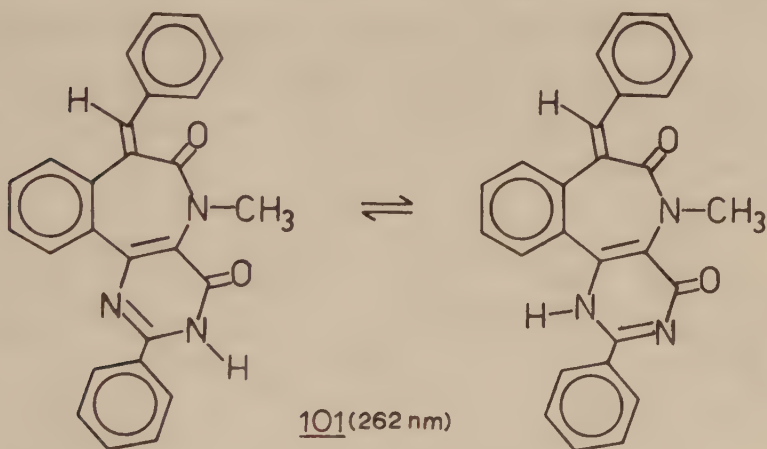
100 (285 nm)

Durch den Fortfall der Chelatisierung beim Amid muß dies das kürzerwellige Maximum besitzen.

Pyrrolidin, Ammoniak und p-Anisidin reagieren nicht. Dies läßt

auf eine etwas geringere Reaktionsfähigkeit des Enoläthers 97 im Vergleich mit 22 und 30 schließen.

Ebenso wie 22 und 30 läßt sich 97 mit Benzamidin zu einer tri-cyclischen Verbindung (101) umsetzen.



101 ist laugenlöslich, das IR-Spektrum ist aber eher mit dem formulierten Carbonyl-Tautomeren vereinbar. Im NMR-Spektrum von 101 (DMSO) beobachtet man zwei gleich starke Signale für die N-Methylgruppe bei $\delta = 3,24$ und $3,42$. Dafür gibt es zwei mögliche Erklärungen. Einmal können die beiden Signale auf die beiden Tautomeren zurückgehen. Zum anderen können sie auch von den beiden Wannenkonformeren herrühren, welche, im Dreiding-Modell deutlich sichtbar, einmal die äquatoriale und das andere Mal die axiale Lage der N-Methylgruppe bedingen. Bei Ringinversionen sollte sich das Spektrum bei Erhöhung der Meßtemperatur verändern; dies wurde jedoch selbst bei 175°C nicht beobachtet.

4. Rotationsisomerie bei Homophthalamidestern

Bei verschiedenen der neu hergestellten Amide zeigen die PMR-Spektren das Vorliegen von Rotationsisomeren an. Die Beobachtungen sollen hier zusammengefaßt werden.

Man findet Unterschiede zwischen dem "Benzamid-Typ" (16, 17, 26, 27, 29) einerseits und dem "Phenylacetamid-Typ" (18, 19, 78, 79) andererseits. Als Beispiele seien die Verhältnisse bei den Amiden 16 und 18 dargestellt.

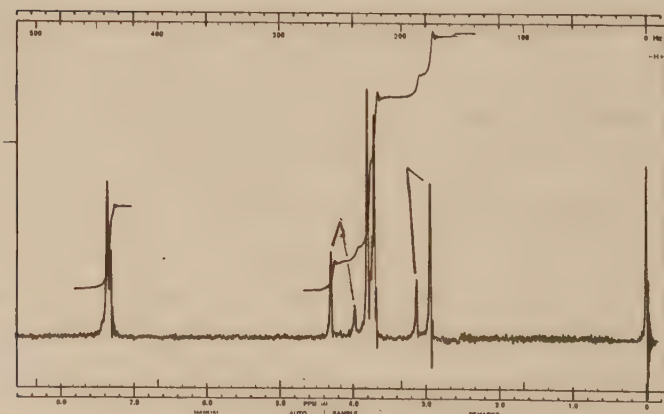
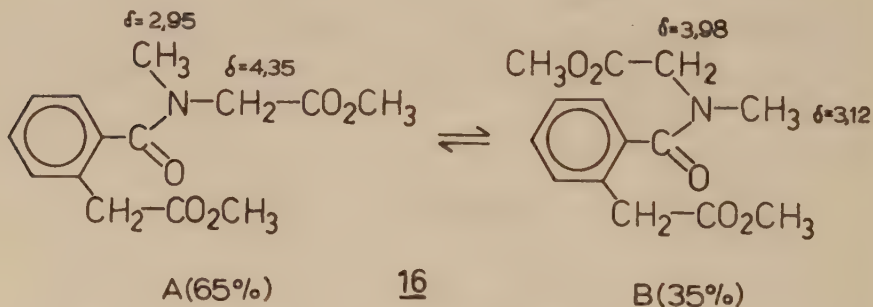


Abb. 11 : NMR-Spektrum von 16 in CDCl_3

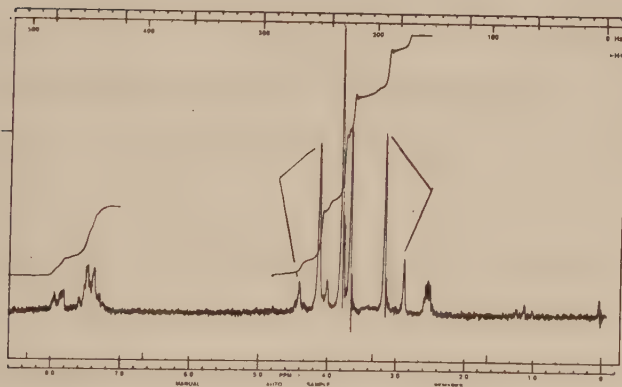
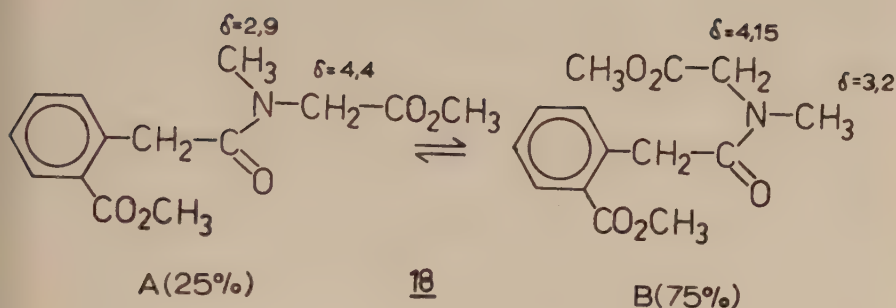


Abb. 12 : NMR-Spektrum von 18 in CDCl_3

Die Protonen der N-Methylgruppe unterliegen in der Form A der Abschirmung durch den Aromaten, in der Form B werden sie durch die Carbonylgruppe entschirmt. Demnach erscheinen die N-Methyl-Signale in A bei niedrigerer Frequenz (höherem Feld) als in B. Einige Amide des Phenylacetamid-Typs (91 bis 94 und 96) zeigen nur eine Verbreiterung der N-Methyl- und N- CH_2 -Signale im PMR-

Spektrum. Bei etwa -70°C kommt es auch hier zu Aufspaltungen, aus denen man auf fast gleiche Mengen der Rotationsisomeren A und B schließen kann.

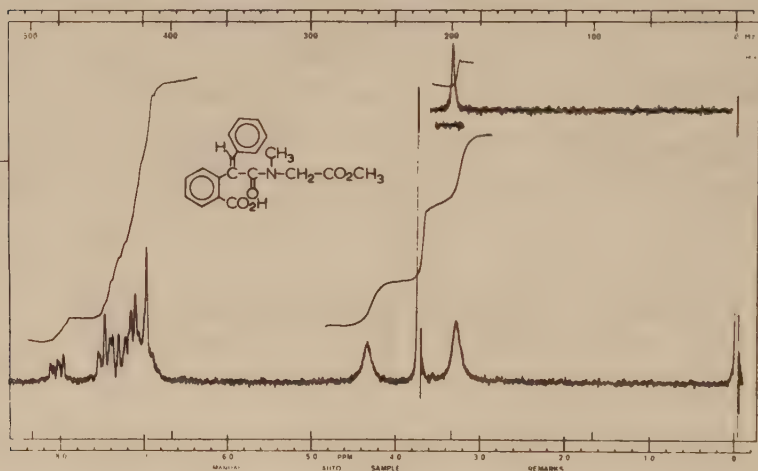


Abb. 13 : NMR-Spektrum von 91 in CDCl_3 bei Raumtemperatur

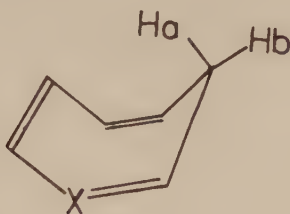
Die Koaleszenz-Temperatur wurde bei keiner der Substanzen bestimmt.

5. Konformation der 2-Benzazepinone

Ungesättigte siebengliedrige Ringsysteme liegen gewöhnlich in einer Wannenform vor. Dies gilt sowohl für Cycloheptatrien als auch für seine heterocyclischen Analogen ^{39,40,41}).

Es gibt für jedes derartige Ringsystem zwei bevorzugte Konforma-

tionen, welche durch "Wannenumkehr" ineinander übergehen können. Erfolgt dies langsam genug, so kann das NMR-Spektrometer das axiale Wasserstoffatom (H_a) der Methylengruppe vom äquatorialen (H_b) unterscheiden.



Gewöhnlich ist dies allerdings nur bei tieferer Temperatur der Fall, während bei Raumtemperatur ein mehr oder weniger scharfes $2H$ -Singulett auftritt.

Eine gleichartige Aufspaltung beobachtet man bei einigen der von uns hergestellten Verbindungen mit einer "isolierten" Methylengruppe; bemerkenswerterweise ist die Aufspaltung (mit AB-Kopplung) hier aber noch bei Raumtemperatur deutlich. Zum Beispiel sind im PMR-Spektrum von 42 (Abb. 14) Signale bei $\delta = 4,5$, $4,25$, $3,72$ und $3,45$ zu sehen, die bei Temperaturerhöhung in ein Singulett bei $\delta = 4,0$ übergehen; die Absorption bei $\delta = 4,0$ ist bei Raumtemperatur nur angedeutet.

Geht man davon aus, daß auch hierbei Wannenformen die bevorzugten Konformationen darstellen, dann wäre das Dublett bei $\delta = 3,6$ (zentriert) wegen des abschirmenden Effektes des Benzolringstroms dem axialen Proton H_a zuzuordnen.

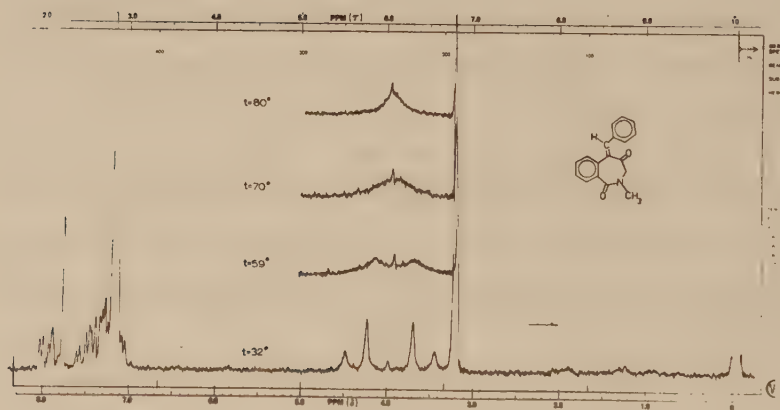
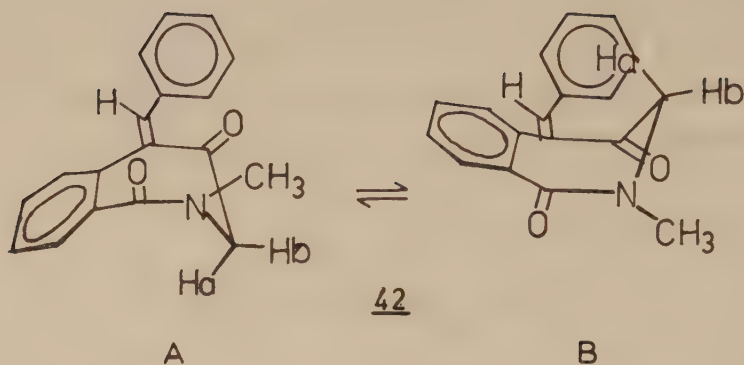


Abb. 14 : NMR-Spektrum von 42 in CDCl_3

Wie aus Tabelle 4 hervorgeht, liefern die NMR-Spektren der 42-Analogen 46 und 50 sehr ähnliche Ergebnisse bezüglich der Signale der isolierten Methylengruppe.

Prinzipiell das gleiche Bild liegt bei den Verbindungen 21 (Abb. 2, S. 12) und 72 vor, die ebenfalls eine Methylengruppe in 3-Stellung aufweisen.

	δ_{Ha} (ppm)	δ_{Hb} (ppm)	J_{AB} (Hz)	$\Delta \nu$ (Hz)
	(Dublett, zentriert)			
<u>42</u> (CDCl_3)	3,6	4,35	15	44,6
<u>46</u> "	3,7	4,43	15	44,6
<u>50</u> "	3,7	4,43	15	44,6
<u>72</u> "	3,76	4,33	15,5	34,5
<u>21</u> "	3,52	3,96	15	26

Tabelle 4: AB-Kopplung an der isolierten Methylengruppe in 3-Stellung

Während die chemische Verschiebung des axialen Protons (Ha) durch die Abschirmung des Benzolringstroms bei allen Verbindungen nahezu konstant bleibt, gibt es bei den δ -Werten für das äquatoriale Proton (Hb) substituenten-abhängige Unterschiede.

Etwas anders liegen die Verhältnisse bei den Substanzen 68 und 70. Deren NMR-Spektren zeigen im Vergleich mit denen der vorhergehenden Substanzen eine geringere relative chemische Verschiebung der Linienpaare ($\Delta \nu_{\text{68}} = 18,3$, $\Delta \nu_{\text{70}} = 12,4$ Hz); die Doppeldubletts besitzen einen größeren "Dacheffekt". Im PMR-Spektrum von 68 (Abb. 15) ist die Kopplung des NH -Protons mit

der benachbarten Methylengruppe in der üblichen AB-Aufspaltung zu sehen, wobei ersteres als Triplet ($\delta = 9,06$) und letzteres als Dublett ($\delta = 4,20$) erscheint. Die Kopplungskonstante beträgt 5-6 Hz. Nach Zugabe von D_2O wird das Dublett zum Singulett. Hierdurch kann diese Methylengruppe von der endocyclischen unterschieden werden, der die zwei Signale bei $\delta = 3,75$ und $\delta = 3,9$ zugeordnet werden müssen. Diese Linienpaarhälften werden durch die dazugehörenden Satelliten bei $\delta = 3,5$ und $\delta = 4,2$ (zum Teil verdeckt) zum entsprechenden Doppeldublett ergänzt ($J_{AB} = 16$ Hz). Die geminale Kopplungskonstante bei 70 beträgt ebenfalls 16 Hz.

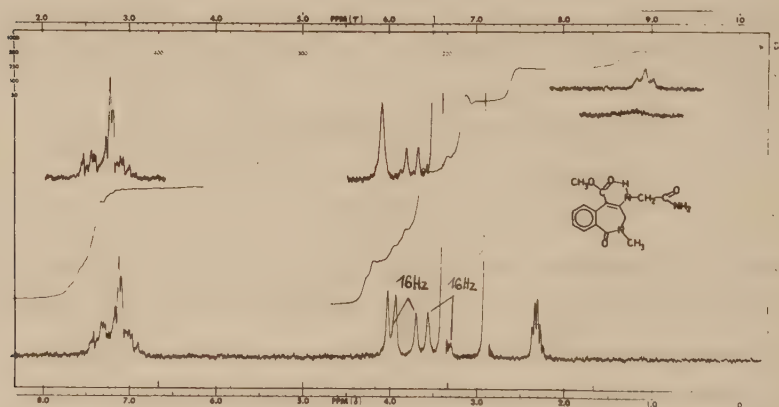


Abb. 15 : NMR-Spektrum von 68 in d_6 -DMSO

Obwohl die Substanz 69 (siehe S. 40) keine endocyclische Methylengruppe besitzt, werden auch in deren NMR-Spektrum (Abb. 16) Effekte der Ringinversion sichtbar. Während das NH-Proton bei $\delta = 9,0$ als Triplet mit einer Kopplungskonstante von 5-6 Hz erscheint, sieht man nämlich für die benachbarte Methylengruppe

bei $\delta = 4,2$ vorerst zwei Dubletts mit der gleichen Kopplungskonstante. Nach D_2O -Austausch werden dafür jedoch zwei andere Dubletts mit einem großen Dacheffekt sichtbar, die auf eine geminale AB-Kopplung zurückgeführt werden müssen ($J_{AB} = 16$ Hz, $\Delta\nu = 10,7$ Hz). Hier wirkt offenbar der Siebenring als Chiralitätszentrum, wodurch die beiden Methylenprotonen der Seitenkette magnetisch nicht äquivalent werden (39,41).

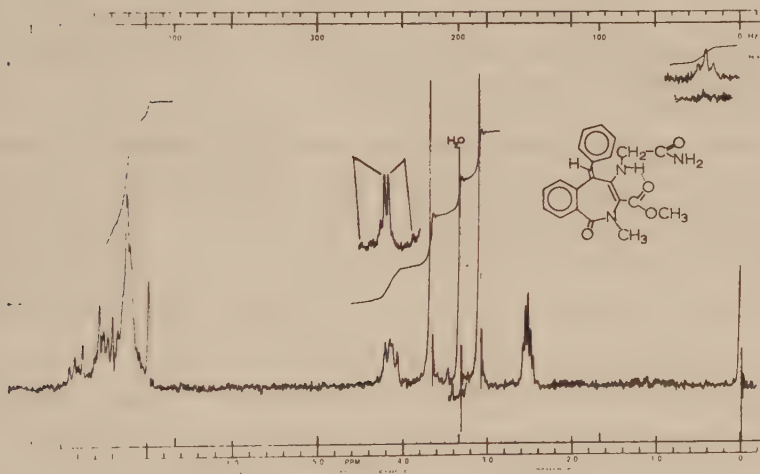


Abb. 16 : NMR-Spektrum von 69 in CF_3COOD

Unter Verwendung der oben angeführten Daten läßt sich die freie Aktivierungsenthalpie ($\Delta G_c^\ddagger$) der Inversion berechnen. Bei der Koaleszenztemperatur T_c , bei der die Absorption der Methylenprotonen gerade beginnt, in zwei verschiedene Absorptionen aufzuspalten, gilt, falls ein AB-System auftritt, die Beziehung:

$$K_c = 2,22 \sqrt{\Delta\nu^2 + 6 J_{AB}^2} \quad \left[\text{sek}^{-1} \right] \quad (1)$$

Aus K_c kann mit Hilfe der Eyring-schen Gleichung $\Delta G_c^\ddagger$ bei T_c errechnet werden nach ^{41,42}):

$$\Delta G_c^\ddagger = 4,57 T_c \left(10,32 + \log \frac{T_c}{K_c} \right) \quad \left[\text{cal/Mol} \right] \quad (2)$$

Zu derartigen Enthalpieberechnungen wählten wir die Substanzen 42 und 68 aus.

Aus ihren bei verschiedenen Temperaturen aufgenommenen PMR-Spektren (Abb. 14 und 17) lassen sich die Koaleszenztemperaturen ablesen ($t_c = 70$ bzw. 98°C).

K_c = Geschwindigkeitskonstante der Ringinversion bei T_c

$\Delta\nu$ = Differenz der chemischen Verschiebung der beiden Methylenprotonen bei langsamem Umklappen in Hz

J_{AB} = Kopplungskonstante der geminalen Wasserstoffatome in Hz

$\Delta G_c^\ddagger$ = freie Aktivierungsenthalpie bei T_c

$T_c = t_c + 273^\circ\text{C} \text{ (}^\circ\text{K)}$

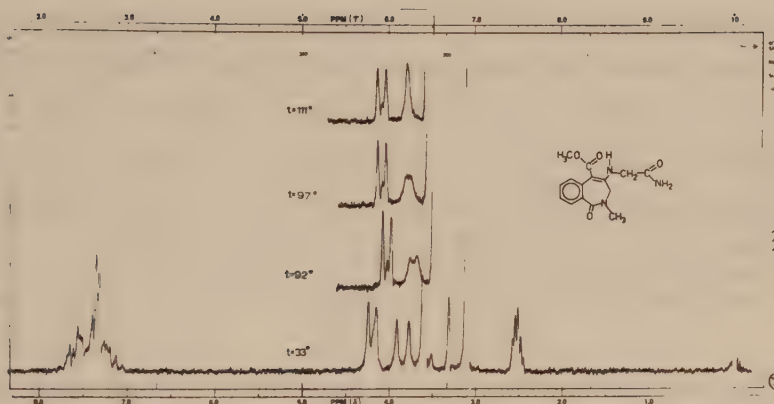


Abb. 17 : NMR-Spektrum von 68 in d_6 -DMSO bei verschiedenen Temperaturen

Nach Gleichung (1) ergibt sich für K_c 42 ein Wert von $128,3 \text{ sek}^{-1}$ und für K_c 68 ein Wert von $96,0 \text{ sek}^{-1}$. Das bedeutet, daß sich 42 bei der Koaleszenztemperatur 128 mal pro Sekunde bzw. 68 96 mal pro Sekunde von einer Wannenform in die andere umlagert.

Nach Gleichung (2) errechnet sich $\Delta G_c^\ddagger$ 42 zu $17,51$ und $\Delta G_c^\ddagger$ 68 zu $18,44 \text{ kcal/Mol}$. Da die T_c -Werte von 42 und 68 nicht sehr voneinander differieren, lassen sich ihre K_c - und $\Delta G_c^\ddagger$ -Werte durchaus grob miteinander vergleichen. Es ist daraus ersichtlich, daß der umfangreiche Glycinamidrest in 4-Stellung den Umklappvorgang mehr behindert als die Benzylidengruppe in 5-Stellung.

Derartige Untersuchungen der "dynamischen Stereochemie" gewinnen zunehmend an Bedeutung. Als Grund hierfür läßt sich einmal die Möglichkeit zur Erklärung konformativ bedingter Reaktivitäts-

unterschiede anführen ^{43,44,45)}. Zum anderen spielen stereochemische Fragen eine wesentliche Rolle in der Arzneimittelchemie, so bei den Bemühungen um die Ermittlung von Rezeptoren für Pharmaka ⁴⁶⁾.

Zusammenfassung

1) Aus 2-Methoxycarbonylmethyl-benzoesäure (7) bzw. deren Benzylidenverbindung (23) und Sarkosinestern wurden die entsprechenden Homophthalsäureamid-ester hergestellt, die sich durch Dieckmann-Kondensation zu 2-Benzazepindion-carbonestern cyclisieren ließen.

Mit Glycinestern anstelle von Sarkosinestern erhielt man nur Homophthalimide.

2) Aus dem Benzazepin-ester 21 wurde durch Ketonspaltung der "Grundkörper", 2-Benzazepin-1,4-dion (32), hergestellt und mit der Tetramsäure 33 verglichen, deren Phenylloges 32 darstellt. Bei der Bromierung von 32 wurde Umlagerung zum Isochinolon-3-carbaldehyd (56) beobachtet.

3) Aus den 2-Benzazepin-carbonsäureestern wurden, über die Enoläther, Enamine und tricyclische Verbindungen (70, 71, 74) erhalten.

4) Die Herstellung eines 3-Benzazepin-carbonsäureesters durch Cyclisierung entsprechender Homophthalamid-ester gelang nur bei Verwendung von 91 bzw. 92, bei denen die Benzylstellung substituiert ist. Andernfalls gelangte man zu isomeren Tetramsäuren. Aus dem 3-Benzazepin-carbonester 95 wurden, über den Enoläther, Enamine und ein tricyclisches Derivat (101) dargestellt.

5) Die PMR-Spektren ließen eine Rotationsisomerie bei Homophthalamid-estern und Ringinversion bei einigen 2-Benzazepin-Derivaten erkennen.

Literaturverzeichnis

- 1) Eddy, J.Am.Pharm.Assoc. (Sci.Ed.) 39, 245 (1950)
Ref.: R.C.Elderfield, Heterocyclic Compounds 2, 356 (1967)
- 2) Y.Inubushi et al., Chem.Pharm.Bull. 20 (4), 689-93 (1972)
- 3) K.K.Harigel, Dissertation München 1967
- 4) F.Bettzieche u. R.Menger, Hoppe-Seyler's Z. Physiol.Chem. 172, 62 (1927)
- 5) R.Wegscheider u. A.Glogau, Monatsh.Chem. 24, 916 ff (1903)
- 6) L.F.Fieser u. M.M.Pecket, J.Amer.Chem.Soc. 68, 2577, 2578 (1946)
- 7) J.Knabe u. K.Schaller, Arch.Pharm. 301, 451-7 (1968)
- 8) J.Schneckenburger, Arch.Pharm. 298, 12 (1965) u. 298, 411 ff (1965)
- 9) J.C.Sheeman, G.P.Hess, J.Amer.Chem.Soc. 77, 1067 (1955)
- 10) H.A.Staab, M.Lüking, F.H.Dürr, Chem.Ber. 95 (11), 1281 (1962)
- 11) U.Schmidt, F.Geiger, Liebigs Ann.Chem. 664, 181 (1963)
- 12) J.R.Vaughan, R.L.Osato, J.Amer.Chem.Soc. 73, 5553 (1951)
- 13) E.Müller, Liebigs Ann.Chem. 491, 251 (1931)
- 14) H.J.E.Löwenthal u. R.Pappo, J.Chem.Soc. 1952, 4800
- 15) B.Eistert, W.Reiss, Chem.Ber. 87, 92, 108 (1954)
- 16) H.Burghard, Dissertation München 1972
- 17) T.P.C.Mulholland, R.Foster und D.B.Haydock, J.Chem.Soc. Perkin I, 1972, 2123
- 18) S.F.Dyke u. Mitarb., Tetrahedron 26, 5969-80 (1970)
- 19) D.E.Horning, G.Lacasse u. J.M.Muchowski, Can.J.Chem. 49, 2785-96 (1971)
- 20) Houben-Weyl, Bd.5/4, 172 (1960); dort weitere Lit.-Stellen

- 21) A.Hantzsch, Ber.Deut.Chem.Ges. 27, 355, 3168 (1894)
- 22) F.Kröhnke u. H.Timmeler, Ber.Deut.Chem.Ges. 69, 615 ff (1936)
- 23) F.Kröhnke u. O.Lüderitz, Ber.Deut.Chem.Ges. 83, 60 (1950)
- 24) I.D.Rae, Aust.J.Chem. 19, 409 (1966)
- 25) A.R.Katritzky u. J.M.Lagowski, Advances in Heterocyclic Chem. 1, 369, Academic Press, New York (1963)
- 26) S.Refn, Spectrochim. Acta 17, 40 (1961)
- 27) G. de Stevens u. Mitarb. J.Amer.Chem.Soc. 81, 6292 (1959)
- 28) Ch. Kreiner, geplante Dissertation
- 29) R.Wegscheider u.A.Glogan, Monatsh.Chem. 24, 1916 (1903)
- 30) A.Bystrzycki u. K.Fässler, Helv.Chim.Acta 6, 519 ff (1923)
- 31) J.Aknin u.D.Molho, Bull.Soc.Chim.France 10, 3025-31 (1965)
- 32) J.Knabe u. K.Schaller, Arch.Pharm. 300, 62-68 (1967)
- 33) S.D.Jolad u. C.Steelink, Indian J.Chem. 6, 678-80 (1968)
- 34) R.Huisgen u. E.Rauenbusch, Liebigs Ann.Chem. 641, 58 (1961)
- 35) R.Anschütz u. R.Böcker, Liebigs Ann.Chem. 368, 53 (1909)
- 36) M.Buu-Hoi, C.R.Acad.Sci.Ser.C. 211, 331 (1940)
- 37) W.Dieckmann, Chem.Ber. 47, 1432 (1914)
- 38) H.A.Staab, Einführung in die theoretische org. Chemie, Verlag Chemie, Weinheim, 4.Auflage 1964, 642
- 39) W.Tochtermann, Fortschr.Chem. Forsch. 15, 420
- 40) J.Dusemund, Dissertation Berlin 1970
- 41) A.Mannschreck u. Mitarb. Chem.Ber. 100, 335 (1967)
- 42) z.B.P.Linscheid, J.M.Lehn, Bull.Soc.Chim.France 1967, 992
- 43) P.T.Lansbury, Accounts Chem.Res. 2, 210 (1969)
- 44) W.Tochtermann u. K.H.Stecher, Tetrahedron Lett. 1967, 3847
- 45) W.Tochtermann u. H.O.Horstmann, Tetrahedron Lett. 1969, 1163
- 46) D.Bente u. Mitarb. Arzneim.-Forsch. 14, 486 (1964)
- 47) W.Wislicenus, Liebigs Ann.Chem. 233, 108 (1886)

- 48) J.C.Sheehan u. R.C.O'Neill, J.Amer.Chem.Soc. 72, 4614 (1950)

EXPERIMENTELLER THEIL

Physikalische Meßgeräte

Kernresonanzspektrometer A-60 A und T-60, Hersteller: Varian.

IR-Spektrometer INFRACORD 257 und 247, Hersteller: Perkin-Elmer, Überlingen.

Ultraviolett-Visible-Spektrometer 137 UV, Hersteller: Perkin-Elmer.

Schmelzpunktbestimmungsapparat nach Dr. Tottoli, Hersteller: W.Büchi, Flawil/Schweiz.

Schmelzpunktbestimmungsapparat Mettler Fp 1, Hersteller: Mettler, Schweiz.

Massenspektrometer CH 7, Hersteller: Varian.

CHN-Analyser, Modell 185, Hersteller: Hewlett und Packard.

Ein Teil der Elementaranalysen wurde in dem mikroanalytischen Labor I. Beetz, Kronach, ausgeführt.

Spektraldaten

Soweit nichts anderes angegeben ist, beziehen sich die Spektral-
daten bei den UV-Spektren auf methanolische Lösungen, bei den
IR-Spektren auf KBr-Presslinge und bei den NMR-Spektren auf
CDCl₃-Lösungen. Sämtliche NMR-Spektren sind bei 60 MHz auf-
genommen; die Zahlenwerte, in δ angegeben, beziehen sich auf
Tetramethylsilan als innerem Standard.

Die nach den m/e-Werten in Klammern angegebenen Werte stellen
die relativen Intensitäten der Peaks im Massenspektrum dar.

Homophthalsäure-anhydride und -imide

=====

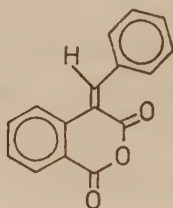
1. Homophthalsäureanhydrid (2)

Bezogen von Ega-Chemie KG.

Rekristallisation aus Benzol, Schmp. 141°C ⁴⁷⁾.

2. 4-Benzyliden-isochroman-1,3-dion (20)

(Benzyliden-homophthalsäureanhydrid)



a) Aus Homophthalsäureanhydrid (2) ³⁶⁾

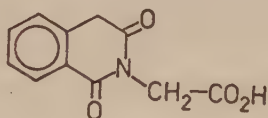
16,2 g 2 (0,1 Mol) werden mit 10,6 g Benzaldehyd (0,1 Mol) und 8,2 g Natriumacetat (0,1 Mol) in 80 ml Essigsäureanhydrid 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend entfernt man das Lösungsmittel, gibt 100 ml Chloroform dazu und wäscht diese Lösung einige Male mit Wasser. Nach dem Trocknen wird die Chloroformlösung eingeengt, wobei 20 anfällt. Rekristallisation aus Benzol oder Eisessig. Ausbeute 51%.

b) Aus dem Benzyliden-homophthalsäurehalbester 23 ³⁷⁾

28,2 g 23 (0,1 Mol) werden mit 100 ml 10%iger Natronlauge 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend säuert man an. Die

anfallende Benzylidenhomophthalsäure wird in 80 ml Essigsäure 1 Stunde lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels kristallisiert man 20 in Eisessig um. Ausbeute 65%. Gelbe Kristalle vom Schmp. 135-136°C (Lit. ^{36,37}): 135°C).

3. 1,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-essigsäure (13)



13 entsteht in geringen Mengen als Nebenprodukt bei der Herstellung von 11 (Methode a) und wird mit Natriumhydrogencarbonatlösung abgetrennt. Beim Ansäuern fällt 13 aus. Ausbeute bis 5%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 245°C.

$C_{11}H_9NO_4$	(219,20)		
Ber.	C 60,28	H 4,14	N 6,39
Gef.	C 60,31	H 4,12	N 6,13
UV:	244, 283 nm		
IR:	2950, 1740, 1715, 1680, 1610 cm^{-1}		
NMR (d_6 -DMSO):	δ 8,2-8,0 (m, 1H); 7,8-7,3 (m, 3H); 4,6 (s, 2H); 4,3 (s, 2H);		
MS: m/e:	219 (M^+ , 4,1); 174 (<u>100</u>); 144(75); 118(<u>92</u>); 90(65); 89(65).		

4. 1,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-essigsäure-methylester (11)

a) 1,94 g 7 (0,01 Mol) werden mit 2,08 g PCl_5 (0,01 Mol) in

10 ml trockenem Benzol bei 50°C Badtemperatur unter Rühren eine Stunde lang erhitzt. Anschließend wird bei der gleichen Temp. im Wasserstrahlvakuum das Flüchtige am Rotavapor entfernt (Gewichtskonstanz). Der Rückstand wird in trockenem Äther oder Benzol gelöst und unter Rühren zu einer Lösung von 2,67 g frisch destilliertem Glycinmethylester (0,03 Mol) in Äther oder Benzol zugetropft. Nach 1-stündigem Stehen wäscht man die Lösung je zwei- bis dreimal mit NaHCO₃-Lösung (enthält 13), 1n HCl und Wasser. Nach dem Trocknen wird die Lösung eingeeengt; dabei fällt 11 aus. Ausbeute 20%.

b) 2,65 g der Substanz 82 (0,01 Mol) werden mit der äquimolaren Menge Natriummethylat in 10 ml Methanol 1/2 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird mit Wasser verdünnt und mit 3n HCl angesäuert. Ausbeute 40%.

c) 1,62 g Homophthalsäureanhydrid (2) (0,01 Mol) und 2,1 g frisch destillierter Glycinmethylester (0,02 Mol) werden in 15 ml Äthanol 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Anschließend wird der Alkohol abdestilliert. Nach Zugabe von etwas Äther und Anreiben kristallisiert 11 aus. Ausbeute 65%.

Farblose Kristalle vom Schmp. 141°C (aus Methanol).

C₁₂H₁₁NO₄ (233,28)

Ber. C 61,80 H 4,75 N 6,00

Gef. C 61,35 H 4,70 N 6,28

UV: 245, 283 nm

IR: 1750, 1710, 1675, 1610 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): δ 8,2-7,9 (m, 1H); 7,8-7,2 (m, 3H); 4,6 (s, 2H); 4,2 (s, 2H); 3,65 (s, 3H). (vergl. Abb. 1)

5. 1,3-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-isochinolyl-essigsäureäthyl-
ester (12)

Herstellung analog Methylester 11 nach Methode c aus 1,62 g Homophthalsäureanhydrid 2 (0,01 Mol) und 2,1 g frisch destilliertem Glycinäthylester (0,02 Mol). Ausbeute 65%.

Farblose Kristalle aus Äthanol, Schmp. 117°C.

$C_{13}H_{13}NO_4$ (247,25)

Ber. C 63,15 H 5,30 N 5,66

Gef. C 63,08 H 5,25 N 5,69

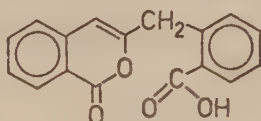
UV: 245, 283, 292 nm

IR: 1745, 1715, 1670, 1610 cm^{-1}

NMR: δ 8,3-8,1 (m, 1H); 7,8-7,2 (m, 3H); 4,7 (s, 2H);
4,2 (q, 2H, J = 7 Hz); 4,1 (5s, 2H); 1,25
(t, 3H, J = 7 Hz).

Isocumarinderivate

6. 2-(3-Isocumarinyl-methyl)-benzoesäure (80)



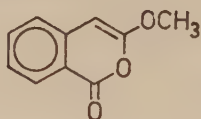
Zu 1,62 g 2 (0,001 Mol), gelöst in 10 ml Dioxan, tropft man unter Rühren eine Lösung von 1,8 g frisch destilliertem Glycinmethylester (0,02 Mol) in 10 ml Dioxan. Nach 30 Min. fügt man

Wasser zu und säuert an. Nach einigem Stehen fällt 80 aus. Ausbeute 23%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 209°C (Lit. ^{31,32}): 210-211°C).

$C_{17}H_{12}O_4$	(280,28)	
Ber.	C 72,85	H 4,32
Gef.	C 72,59	H 4,43
UV:	230, 265, 275, 328 nm	
IR:	3100-2500, 1725, 1685, 1660 cm ⁻¹	
NMR (d_6 -DMSO):	δ 8,2-7,4 (m,8H); 6,3 (s,1H); 4,4 (s,2H).	

7. 3-Methoxy-isocoumarin (15)



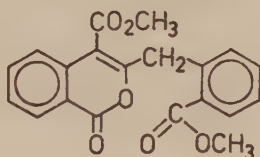
1,94 g 7 (0,01 Mol) werden mit 2,085 g PCl_5 (0,01 Mol) in 10 ml trockenem Benzol 1 Stunde lang bei 70-80°C Badtemperatur erhitzt. Nach dem Abziehen des Benzols und des Phosphoroxitrichlorids hinterbleibt ein teilweise kristalliner Rückstand. Man digeriert mit etwas Äther oder Benzol, wobei 15 ungelöst bleibt. Aus der Lösung kann man nach Behandlung mit einem Aminester 14 isolieren. Ausbeute 31%.

Farblose, leicht zersetzliche Kristalle vom Schmp. 69°C (aus Methanol, Lit. ⁸): 69-70°C).

$C_{10}H_8O_3$	(176,17)	
Ber.	C 68,18	H 4,58
Gef.	C 67,82	H 4,56
UV:	231, 268, 275, 346 nm	
IR:	1740, 1730, 1660 cm ⁻¹	

NMR: δ 8,3-8,1 (m,1H); 7,8-7,2 (m,3H); 5,6 (s,1H);
3,9 (s,3H).

8. 3-(2-Methoxycarbonyl-benzyl)-isocumarin-4-carbonsäuremethylester (14)

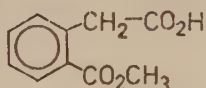


Die bei der Herstellung von 15 erhaltene ätherische oder benzo-
lische Waschlösung wird mit einer Lösung von 2 g Glycin- oder
Sarkosinester 1 Stunde stehen gelassen und danach nacheinander
mehrmals mit NaHCO_3 -Lösung, 1n HCl und Wasser gewaschen. Aus der
getrockneten Lösung erhält man (bis zu 20% der Th.) farblose
Kristalle. Schmp. 97°C (aus Methanol, Lit. ⁷⁾: $98-99^\circ\text{C}$).

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (352,34)
Ber. C 68,18 H 4,58
Gef. C 68,25 H 4,55
UV: 230, 232, 268, 278, 320 nm
IR: 1745, 1730, 1720, 1630, 1605 cm^{-1}
NMR: δ 8,4-7,3 (m,8H); 4,6 (s,2H); 3,95 (s,3H);
3,9 (s,3H).

Homophthalsäure-ester und -amide

9. 2-Methoxycarbonylphenyl-essigsäure (81)



Herstellung nach Wegscheider und Glogau ⁵⁾; Ausbeute 67%.

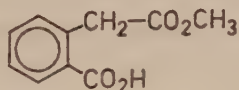
Rekristallisation aus Benzol, Schmp. 144°C (Lit. ⁵⁾; $143\text{--}145^\circ\text{C}$).

10. 2-Methoxycarbonylphenyl-essigsäure-methylester (3)

(Homophthalsäuredimethylester)

Herstellung beschrieben ⁴⁸⁾ aus Homophthalsäure und der 2,2-fachen Menge Thionylchlorid in Methanol; einfacher und mit besserer Ausbeute läßt sich folgende Variante anwenden: Zu 32,43 g Homophthalsäureanhydrid (2) (0,2 Mol) in 200 ml Methanol läßt man unter Rühren 26 g Thionylchlorid (0,22 Mol) in einem Zeitraum von 1-1,5 Stunden bei einer Badtemperatur von $35\text{--}45^\circ\text{C}$ zutropfen. Anschließend wird 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels gibt man zum Rückstand Eiswasser und schüttelt etliche Male mit Äther aus. Die Ätherauszüge werden mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird eingeeengt und der Rückstand bei 0,01 Torr überdestilliert. Ausbeute 86% (Lit. ⁴⁸⁾; 74%). Schmp. 56°C (Lit. ⁴⁸⁾).

11. 2-Methoxycarbonylmethyl-benzoesäure (7)



Herstellung nach Wegscheider und Glogau ⁵⁾ aus Homophthalsäure-anhydrid (2); Ausbeute 61%.

Rekristallisation aus Äther, Schmp. 97°C (Lit. ⁵⁾: 96-98°C).

12. 2-Methoxycarbonylmethyl-benzoesäure-äthylester (25)

Aus der Säure 7 und ätherischer Diazoäthanlösung. Sdp. ca. 145°C bei 0,01 Torr.

C₁₂H₁₄O₄ (222,24)

Ber. C 64,85 H 6,35

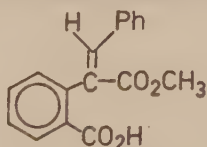
Gef. C 64,78 H 6,32

UV: 240, 278 nm

IR(Film): 1740, 1720, 1610 cm⁻¹

NMR: δ 8,2-7,9 (m, 1H); 7,6-7,1 (m, 3H); 4,4 (q, 2H, J = 7 Hz); 4,07 (s, 2H); 3,7 (s, 3H); 1,4 (t, 3H, J = 7 Hz).

13. 2-(2-Carboxyphenyl)-zimtsäure-methylester (23)



a) Herstellung nach W.Dieckmann ³⁷⁾ durch Erhitzen des Esters 2 mit der äquivalenten Menge Benzaldehyd und Natriummethylat/Methanol. Ausbeute 72%.

b) 2,22 g 25 werden mit der äquimolaren Menge Kalium-t-butylat in 15 ml t-Butanol 1/2 Stunde gerührt. Das ausfallende Salz wird abgesaugt, in Wasser gelöst und angesäuert. Die Fällung wird mit Äther gewaschen. Ausbeute 64%.

Farblose Kristalle vom Schmp. 152°C (aus Benzol, Lit. ³⁷⁾: 153°C).

$C_{17}H_{14}O_4$ (282,30)

Ber. C 72,33 H 5,00

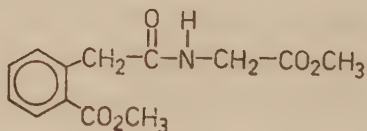
Gef. C 72,23 H 4,88

UV: 232, 281 nm

IR: 3100, 1720(Schulter), 1710, 1675, 1620 cm^{-1}

NMR: δ 11,2 (s, 1H, D₂O); 8,4-8,1 (m, 1H); 7,9 (s, 1H); 7,6-6,9 (m, 8H); 3,75 (s, 3H).

14. N-(2-Methoxycarbonylphenyl-acetyl)-glycinmethylester (82)



1,94 g der Säure 81 (0,01 Mol) werden entweder mit 2,08 g PCl_5 (0,01 Mol; 10 ml Benzol, 1 Stunde bei 50°C) oder mit 1,5 g Thionylchlorid (0,0125 Mol; 40 ml Benzol, 1 Stunde bei Rückflußtemperatur) ³⁴⁾ zum Säurechlorid umgesetzt. Nach Abziehen des Flüchtigen bei Wasserstrahlvakuum wird noch zweimal in 5 ml Benzol aufgenommen und das Flüchtige wieder abdestilliert. Nach erneuter Zugabe von 10 ml Benzol wird diese Lösung unter Rühren zu einer Lösung von 2,67 g frisch destilliertem Glycinmethylester (0,03 Mol) in Benzol getropft. Man läßt 1 Stunde rühren,

wäscht die Lösung nochmals mit NaHCO_3 -Lösung, dann mit 1n HCl und Wasser, trocknet und dampft ein. Ausbeute 42%.

Farblose Kristalle (aus Benzol/n-Hexan), Schmp. 90°C .

$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ (265,27)

Ber. C 58,86 H 5,70 N 5,28

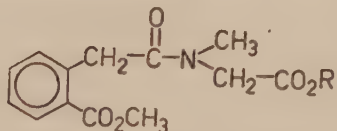
Gef. C 58,84 H 5,55 N 5,28

UV: 231, 280 nm

IR: 3300, 1740, 1715, 1645, 1610 cm^{-1}

NMR: δ 8,2-7,9 (m, 1H); 7,6-7,2 (m, 3H); 7,1 (breites s, 1H, D_2O); 4,05 u. 3,95 (2s, zus. 2H); 3,95 (2s, zus. 5H); 3,7 (s, 3H).

N-(2-Methoxycarbonylphenyl-acetyl)-sarkosinester



15. Methylester (18)

a) Herstellung analog 82 aus 1,94 g 81 (0,01 Mol), 2,08 g PCl_5 (0,01 Mol) und 3,1 g frisch destilliertem Sarkosinmethylester (0,03 Mol). Ausbeute 67%.

b) Durch Methylierung einer Suspension der Säure 78 in Methanol mit überschüssiger ätherischer Diazomethanlösung. Der Verdunstungsrückstand wird mit etwas Äther angerieben. Ausbeute 95%.

Farblose Kristalle (aus Äther), Schmp. 77°C .

$C_{14}H_{17}NO_5$	(279,30)			
Ber.	C 60,21	H 6,14	N 5,01	
Gef.	C 60,49	H 5,99	N 4,95	
UV:	223, 279 nm			
IR:	1740, 1710, 1650 cm^{-1}			
NMR:	δ 8,2-7,9 (m,1H); 7,6-7,2 (m,3H); 4,4 u. 4,15 (vergl. Abb. 12) (2s, zus. 2H); 4,15 u. 4,0 (2s, zus. 2H); 3,8 (s,3H); 3,7 (s,3H); 3,2 u. 2,95 (2s,3H).			
NMR (d_6 -DMSO) bei 160°C:	δ 8,1-7,8 (m,1H); 7,7-7,25 (m,3H); 4,25 (s,2H); 4,15 (s,2H); 3,9 (s,3H); 3,75 (s,3H); 3,15 (s,3H).			
MS: m/e:	279 (M^+ 23); 248(31); 220(38); 187 (93); 186(65); 149(100); 102(67); 91(61).			

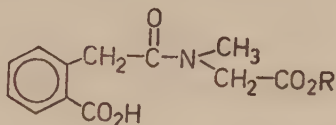
16. Äthylester (19)

Herstellung analog 18 (a) aus 1,94 g 81 (0,01 Mol) und 3,51 g frisch destilliertem Sarkosinäthylester (0,03 Mol); Ausbeute 55%.

Gelbliches Öl, Sdp. ca. 205°C bei 0,01 Torr.

$C_{15}H_{19}NO_5$	(293,32)			
Ber.	C 61,42	H 6,53	N 4,78	
Gef.	C 61,21	H 6,47	N 4,65	
UV:	246, 278 nm			
IR (Film):	1750, 1725, 1660 cm^{-1}			
NMR:	δ 8,2-7,9 (m,1H); 7,7-7,2 (m,3H); 4,22 (q,2H, J = 7 Hz) u. 4,2(2x2s, zus. 4H) überlagert; 3,9 (s,3H); 3,2 u. 3,5 (2s,3H); 1,3 (t,3H, J=7Hz).			

N-(2-Carboxyphenylacetyl)-sarkosinester



17. Methylester (78)

1,62 g Homophthalsäureanhydrid (2) (0,01 Mol) werden in 5 ml heißem Dioxan gelöst. Dazu gibt man 1,14 g frisch destillierten Sarkosinmethylester (0,011 Mol) und erhitzt die Lösung 5 Min. zum Sieden. Nach dem Erkalten verdünnt man mit Wasser. Durch Reiben mit dem Glasstab kann die ölig ausfallende Substanz zur Kristallisation gebracht werden. Ausbeute 85%.

Farblose Kristalle aus Dioxan, Schmp. 177°C.

$C_{13}H_{15}NO_5$ (265,27)

Ber. C 58,86 H 5,70 N 5,28

Gef. C 58,91 H 5,67 N 5,26

UV: 230, 277 nm

IR: 3000, 1750, 1740, 1705, 1610 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): δ 12,7 (s, 1H, D_2O); 8,0-7,8 (m, 1H); 7,6-7,2 (m, 3H); 4,35, 4,12, 4,1 u. 4,0 (2 mal 2s, zus. 2 mal 2H); 3,7 u. 3,65 (2s, zus. 3H); 3,1 u. 2,85 (2s, zus. 3H).

18. Äthylester (79)

Herstellung analog 78 aus 1,62 g 2 (0,01 Mol) und 1,3 g frisch destilliertem Sarkosinäthylester (0,011 Mol). Ausbeute 84%.

Farblose Kristalle aus Dioxan, Schmp. 143-144°C.

$C_{14}H_{17}NO_5$ (279,30)

Ber. C 60,21 H 6,14 N 5,01

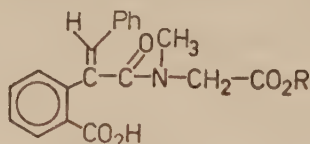
Gef. C 60,22 H 5,94 N 4,98

UV: 280, 278 nm

IR: 3000, 1740, 1710, 1620 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): δ 12,6 (s, 1H, D_2O); 8,1-7,9 (m, 1H); 7,7-7,3 (m, 3H); 4,4-4,0 (2q, 2H, $J=7Hz$ + 4s, zus. 2 mal 2H); 3,2 u. 2,9 (2s, zus. 3H); 1,3 (2t, zus. 3H, $J=7Hz$).

N-[2-(2-Carboxyphenyl)-cinnamoyl]-sarkosinester



19. Methylester (91)

10,0 g Benzylidenhomophthalsäureanhydrid (90) (0,04 Mol) werden mit 30 ml THF p.A. und 4,53 g frisch dest. Sarkosinmethylester (0,044 Mol) 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Anschließend zieht man das Lösungsmittel ab. Den öligen Rückstand löst man in Äther. In der Regel läßt sich 91 durch Reiben oder Animpfen kristallin ausfällen. Gelingt dies nicht, so schüttelt man die ätherische Lösung öfters mit $NaHCO_3$ -Lösung aus. Diese Lösung wird angesäuert und mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wird eingengt. Ausbeute 47%.

Farblose Kristalle aus Benzol, Schmp. 135°C.

$C_{20}H_{19}NO_5$	(353,38)			
Ber.	C 67,98	H 5,42	N 3,96	
Gef.	C 67,95	H 5,37	N 3,95	
UV:	231, 275 nm			
IR:	3200-2500, 1745, 1710, 1630, 1570 cm^{-1}			
NMR:	δ 11,2 (s, 1H, D_2O); 8,2-7,9 (m, 1H); 7,6-6,9 (m, 9H);			
(vergl. Abb. 13)	4,3 (breites s, 2H); 3,75 (s, 3H); 3,3 (breites s, 3H).			

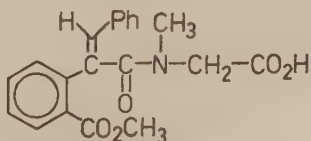
20. Äthylester (92)

Herstellung analog 91 aus 10,0 g 90 (0,04 Mol) und 5,15 g frisch dest. Sarkosinäthylester (0,044 Mol). Ausbeute 44%.

Farblose Kristalle aus Benzol, Schmp. 142°C.

$C_{21}H_{21}NO_5$	(367,41)			
Ber.	C 68,65	H 5,76	N 3,81	
Gef.	C 68,47	H 5,66	N 3,85	
UV:	230, 275 nm			
IR:	3100-2500, 1750, 1715, 1630, 1575 cm^{-1}			
NMR (d_6 -Aceton):	δ 8,1-7,9 (m, 1H); 7,7-6,9 (m, 9H); 4,43 (breites s, 2H); 4,25 (q, 2H, $J = 7$ Hz); 3,3 (breites s, 3H); 1,2 (t, 3H, $J = 7$ Hz).			

21. N-[2-(2-Methoxycarbonylphenyl)-cinnamoyl]-sarkosin (96)



96 fällt als Nebenprodukt bei der Herstellung des 3-Benzazepins 95 an und wird durch NaHCO_3 -Lösung abgetrennt. Diese wird angesäuert und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wird die Chloroformlösung eingeengt. Ausbeute 29%.

Farblose Kristalle aus Benzol, Schmp. $142-144^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ (353,38)

Ber. C 67,98 H 5,42 N 3,96

Gef. C 67,77 H 5,39 N 3,94

UV: 233, 271 nm

IR: 3000, 1740, 1720, 1630, 1605, 1590 cm^{-1}

NMR: δ 9,3 (s, 1H, D_2O); 8,1-7,8 (m, 1H); 7,6-7,0 (m, 9H); 4,4 (breites s, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,3 (breites s, 3H).

22. N-[2-(2-Methoxycarbonylphenyl)-cinnamoyl]-sarkosinmethyl-
ester (93)

Herstellung aus der Säure 21 mit Diazomethan. Ausbeute nahezu quantitativ.

Farblose Kristalle aus Benzol, Schmp. $101-3^\circ\text{C}$.

$\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ (367,41)

Ber. C 68,65 H 5,67 N 3,81

Gef. C 68,54 H 5,62 N 3,88

UV: 235, 275 nm

IR: 1745, 1725, 1630 (Schulter), 1615 cm^{-1}

NMR: δ 8,1-7,9 (m, 1H); 7,5-7,0 (m, 9H); 4,4 (breites s, 2H); 3,73 (s, 3H); 3,2 (s, 3H).

23. N-[2-(2-Methoxycarbonylphenyl)-cinnamoyl]-sarkosinäthyl-
ester (94)

Herstellung analog 93 aus der Säure 92. Ausbeute nahezu quantitativ.

Farbloses Öl, Sdp. ca. 220°C bei 0,01 Torr.

$C_{22}H_{23}NO_5$ (381,43)

Ber. C 69,28 H 6,08 N 3,67

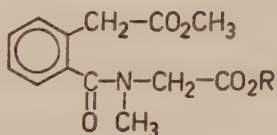
Gef. C 69,26 H 6,18 N 3,77

UV: 235, 273 nm

IR (Film): 1750-1710, 1640-1615 cm^{-1}

NMR: δ 8,1-7,8 (m, 1H); 7,5-7,0 (m, 9H); 4,4 (s, 2H);
4,23 (q, 2H, J = 7H); 3,75 (s, 3H); 3,25 (s, 3H);
1,3 (t, 3H, J = 7 Hz).

N-(2-Methoxycarbonylmethyl-benzoyl)-sarkosinester



24. Methylester (16)

a) Herstellung analog 11 nach Methode a aus 1,94 g 7 (0,01 Mol) und 3,1 g frisch dest. Sarkosinmethylester (0,03 Mol). Das als Nebenprodukt stets auftretende 3-Methoxyisocumarin (15) wird schicht- oder säulen(Kieselgel)-chromatographisch abgetrennt; Lauf- bzw. Elutionsmittel: Aceton : CCl_4 = 1 : 4. Ausbeute 15%.

b) Herstellung nach der Anhydridmethode.

1,94 g 7 (0,01 Mol) werden in 40 ml THF p.A. gelöst. Nach Zusatz von 1,01 g Triäthylamin (0,01 Mol) läßt man eine Lösung von 1,206 g Pivaloylchlorid in 20 ml THF p.A. unter Rühren und Eiskühlung zutropfen. Nach 2-stündigem Rühren werden 1,03 g frisch destillierter Sarkosinmethylester (0,01 Mol) dazugegeben und weitere 6-10 Stunden gerührt. Anschließend saugt man Triäthylamin-Hydrochlorid ab; die Lösung wird im Vakuum eingedampft und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Diese Lösung wäscht man je 3mal mit 1n HCl, gesättigter NaHCO_3 -Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen wird das Chloroform abgezogen.

Der Rückstand besteht aus reinem 16. Ausbeute 80%.

Viskose Flüssigkeit, Sdp. ca. 195°C bei 0,01 Torr.

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5$	(279,30)		
Ber.	C 60,21	H 6,14	N 5,01
Gef.	C 60,16	H 6,23	N 4,96
UV:	238 nm		
IR (Film):	1730, 1640, 1600 cm^{-1}		
NMR:	δ 7,37 u. 7,3 (2s, zus. 4H); 4,3 u. 3,97 (2s, (vergl. Abb. 11) zus. 2H); 3,8 (s, 3H); 3,77, 3,73 u. 3,7 (3s, zus. 5H); 3,13 u. 2,95 (2s, zus. 3H).		
MS: m/e:	187 (M^+ , 25); 128(20); 102(75); 85(80); 57(<u>100</u>); 44(80); 42(80); 41(82); 29(80).		

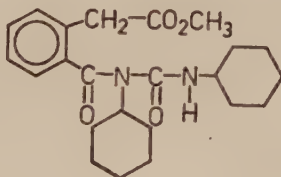
25. Äthylester (17)

Herstellung analog 16 aus 1,17 g frisch destiliertem Sarkosin-äthylester (0,01 Mol) nach Methode b. Ausbeute 78%.

Hochviskose Flüssigkeit, Sdp. ca. 180°C bei 0,01 Torr.

$C_{15}H_{19}NO_5$	(293,32)			
Ber.	C 61,42	H 6,53	N 4,78	
Gef.	C 61,25	H 6,44	N 4,81	
UV:	236 nm			
IR (Film):	1740, 1645, 1600 cm^{-1}			
NMR:	δ 7,32 u. 7,23 (2s, zus. 4H); 4,4-4,1 (2q, zus. 2H, J=7 Hz); 4,26 u. 3,93 (2s, zus. 2H); 3,8 u. 3,74 (2s, zus. 2H); 3,67 (s, 3H); 3,1 u. 2,9 (2s, zus. 3H); 1,3 u. 1,22 (2t, zus. 3H, J=7 Hz).			

26. N-(2-Methoxycarbonylmethyl-benzoyl)-N,N'-dicyclohexyl-harnstoff (20)



1,94 g **7** (0,01 Mol) werden in 30 ml THF p.A. gelöst. Dazu gibt man 2,1 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid (0,01 Mol) und 1,03 g frisch destillierten Sarkosinmethylester (0,01 Mol). Nach 4-stündigem Stehen wird etwas Essigsäure dazugegeben. Man filtriert vom unlöslichen Harnstoff ab und ersetzt das Lösungsmittel durch Äthylacetat. Die Lösung wird je zweimal mit 1n HCl, $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird die Lösung eingeengt. Ausbeute 87%.

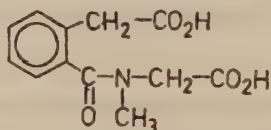
Zur Methode vergleiche ⁹⁾.

Farblose Kristalle aus Äther, Schmp. 120°C.

$C_{23}H_{32}N_2O_4$	(452)			
Ber.	C 68,97	H 8,05	N 6,99	

Gef. .	C 69,22	H 7,79	N 7,02
UV:	228 nm		
IR:	3300, 2940, 2850, 1740 (Schulter), 1720, 1685, 1640 cm^{-1} .		
NMR:	δ 7,6-7,0 (m,4H); 4,0 (s,2H); 3,67(s,3H); 2,0-0,6 (m,22H).		

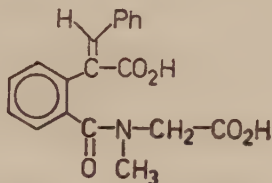
27. N-(2-Carboxymethyl-benzoyl)-sarkosin (21)



0,5 g des 2-Benzazepins 21 werden mit 5 ml 10%iger Kalilauge 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 3n HCl angesäuert. Nach einigem Stehen fällt 31 aus. Ausbeute 54%. Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 167°C.

$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_5$	(151,24)		
Ber.	C 57,37	H 5,22	N 5,57
Gef.	C 57,11	H 5,10	N 5,50
UV:	229 nm		
IR:	3000, 1730, 1710, 1610, 1595 cm^{-1}		
NMR (d_6 -DMSO):	δ 12,8 (breites s, 1-2 H, D_2O); 7,5-7,2 (m, 4H); 4,2 u. 3,8 (2s, zus. 2H); 3,63 u. 3,58 (2s, zus. 2H); 3,0 u. 2,8 (2s, zus. 3H).		
MS: m/e:	251 (M^+ , 15); 234(6); 207(19); 163(32); 135(96); 118(86); 90(<u>100</u>); 89(78); 77(60); 63(63); 44(70).		

28. N-[2-(1-Carboxy-styryl)-benzoyl]-sarkosin (29)



a) 3,35 g des 2-Benzazepins 28 (0,01 Mol) werden mit 30 ml 3n Natronlauge 1 Stunde erhitzt. Nach dem Ansäuern wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wird getrocknet und eingeeengt. Hierbei fällt 29 an. Ausbeute 46%.

b) Als Nebenprodukt (ca. 10%) bei der Herstellung von 28, isolierbar aus der NaHCO_3 -Ausschüttelung durch Ansäuern und Extraktion mit Chloroform. Ausbeute 13%.

Farblose Kristalle aus Essigester oder Dioxan, Schmp. 152-156°C.

$\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ (339,35)

Ber. C 67,25 H 5,05 N 4,13

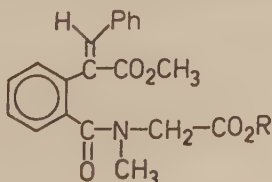
Gef. C 67,41 H 5,09 N 3,99

UV: 227, 283 nm

IR: 3000, 1720, 1690, 1680, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): δ 7,8 (s, 1H); 7,5-7,1 (m, 9H); 4,3 u. 3,63 (2s, zus. 2H); 2,8 u. 2,7 (2s, zus. 3H).

N-[2-(1-Methoxycarbonyl-styryl)-benzoyl]-sarkosinester



29. Methylester (26)

28,2 g des Halbesters 23 (0,1 Mol) werden in 150 ml getrocknetem Benzol gelöst und mit 15 g Thionylchlorid und 2 ml DMF 1,5 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach Abziehen des Flüchtigen wurde noch zweimal in 30 ml Benzol aufgenommen und wieder abdestilliert. Das Säurechlorid löst man in 80 ml trockenem Benzol und tropft diese Lösung unter Rühren zu einer Lösung von 30,9 g frisch destilliertem Sarkosinmethylester (0,3 Mol) in 100 ml Benzol. Anschließend wird noch 2 Stunden gerührt. Man ersetzt Benzol durch 150 ml Chloroform und wäscht diese Lösung mit 1n HCl, NaHCO₃-Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen wird eingeeengt. Hierbei fällt 26 an. Ausbeute 88%.

Farblose Kristalle aus Benzol oder Methanol, Schmp. 127°C.

C₂₁H₂₁NO₅ (367,41)

Ber. C 68,65 H 5,76 N 3,81

Gef. C 68,88 H 5,68 N 3,84

UV: 227, 284 nm

IR: 1745, 1710, 1635, 1600 cm⁻¹

NMR: δ 7,93 (s, 1H); 7,4-7,1 (m, 9H); 4,18 (s, 2H);
3,8 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,0 u. 2,9 (2s, zus. 3H).

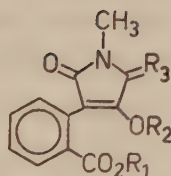
30. Äthylester (27)

Herstellung analog 26 aus 28,2 g 23 (0,2 Mol) mit 35,1 g frisch destilliertem Sarkosinäthylester (0,3 Mol). Ausbeute 80%.

Farbloses Öl vom Sdp. ca. 215°C bei 0,01 Torr.

$C_{22}H_{23}NO_5$	(381,43)			
Ber.	C 69,28	H 6,08	N 3,67	
Gef.	C 69,17	H 6,03	N 3,70	
UV:	230, 285 nm			
IR(Film):	1740, 1710, 1635 cm^{-1}			
NMR:	δ 7,93 (s, 1H); 7,5-7,1 (m, 9H); 4,2 u. 4,22 (2q, zus. 2H, J=7 Hz); 4,15 (s, 2H); 3,8 (s, 3H); 3,0 u. 2,85 (2s, zus. 3H); 1,3 u. 1,24 (2t, zus. 3H, J=7 Hz).			

Tetramsäuren



83 $R_1=CH_3, R_2=H, R_3=H_2$

84 $R_{1,2}=H, R_3=H_2$

85 $R_{1,2}=CH_3, R_3=H_2$

89 $R_{1,2}=H, R_3=CH-Ph$

31. 2-(4-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-benzoesäure (84)

1,2 g des Esters 83 werden mit 15 ml 20%iger Kalilauge 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird angesäuert. Hierbei fällt 84 kristallin an. Ausbeute 72%.

Farblose Kristalle aus Methanol/Wasser. Bei 155-160°C entweicht Wasser unter Bildung des Lactons 86. Blaue Eisen-III-Reaktion (in Wasser).

$C_{12}H_{13}NO_5$	(251,24)			
Ber.	C 57,37	H 5,22	N 5,57	
Gef.	C 57,31	H 5,19	N 5,56	
UV:	232, 286 nm			

IR: 3400, 2940, 2630, 1710, 1670, 1610, 1595 cm^{-1}
 NMR (d_6 -DMSO): δ 7,9-7,3 (m, 4H); 3,9 (s, 2H); 2,9 (s, 3H).

32. 2-(4-Hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-benzoesäure-
methylester (82)

2,79 g 18 (0,01 Mol) - oder auch 0,01 Mol des Äthylesters 19 - werden mit der äquimolaren Menge Natriummethylat in 40 ml getrocknetem Methanol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen. Das hinterbleibende, gelbe Natriumsalz löst man in Wasser, filtriert und säuert an. Die Substanz fällt zunächst schmierig aus, kristallisiert jedoch nach einiger Zeit durch. Ausbeute 60%. Farblose Kristalle aus Dimethoxyäthan oder Methanol. Beim Erhitzen auf 155-160°C wird unter Methanolabspaltung das Lacton 86 gebildet. Grün-blaue Eisen-III-Reaktion.

$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ (247,25)

Ber. C 63,15 H 5,30 N 5,66

Gef. C 62,97 H 5,10 N 5,67

UV: 233, 270 nm

IR: 3450, 2950, 2550, 1730, 1605, 1590 cm^{-1}
 (vergl. Abb. 9).

NMR (d_6 -DMSO): δ 7,8-7,3 (m, 4H); 4,0 (s, 2H); 3,73 (s, 3H); 2,9 (s, 3H).

MS: m/e: 247(M^+ , 8,7); 215(100); 149(19); 144(18); 133 (25).

33. 2-(4-Methoxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-benzoesäure-
methylester (85)

Herstellung aus 83 und ätherisch-methanolischer Diazomethanlösung. Ausbeute nahezu quantitativ.

Farblose Kristalle, die nach dem Waschen mit Äther bei 103°C schmelzen.

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261,28)

Ber. C 64,36 H 5,79 N 5,36

Gef. C 64,51 H 5,67 N 5,36

UV: 230, 290 nm

IR: 1720, 1670, 1650, 1595 cm^{-1}

NMR: δ 8,0-7,8 (m,1H); 7,5-7,2(m,3H); 3,95 (s,2H);
3,8 (s,3H); 3,7(s,3H); 3,0(s,3H).

34. 2-(5-Benzyliden-4-hydroxy-1-methyl-2-oxo-3-pyrrolin-3-yl)-
benzoesäure (89)

0,606 g der Isocumarinverbindung 88 (0,002 Mol) werden mit 5-10%-iger Kalilauge 1/4 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte und filtrierte Lösung wird angesäuert. Das Produkt wird bei Raumtemperatur getrocknet und mit Chloroform gewaschen. Ausbeute 83%.

Hellgelbes Pulver aus Chloroform. Beim Erhitzen auf etwa 130°C bildet sich unter Wasserabspaltung das Lacton 88.

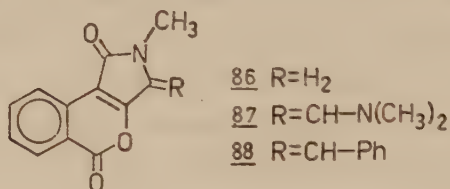
$C_{19}H_{15}NO_4$ (321,34)

Ber. C 71,02 H 4,71 N 4,36

Gef. C 70,87 H 4,61 N 4,23

UV: 247, 323 nm
 IR: 3500, 2900, 1740, 1710, 1690, 1620 cm^{-1}
 NMR(d_6 -DMSO): δ 8,0-7,2 (m, 9H+1H, D_2O); 6,4 (s, 1H); 3,2 (s, 3H).

35. 2-Methyl-2,3-dihydro-1,5H-[2]benzopyrano[4,3-c]pyrrol-1,5-
dion (86)



a) 2,47 g des Benzoessäureesters 83 (0,01 Mol) werden in 10 ml Eisessig 1 Stunde zum Sieden erhitzt und das Produkt mit Wasser gefällt. Ausbeute 56%.

b) 2,51 g der Carbonsäure 84 werden in 2%iger Salzsäure 2 Stunden erhitzt. Beim Verdünnen mit Wasser fällt die Substanz aus. Ausbeute 92%.

Gelbe Kristalle aus Dioxan, Schmp. 230°C (Zers.).

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$ (215,21)

Ber. C 66,97 H 4,22 N 6,51

Gef. C 66,84 H 4,26 N 6,53

UV: 232, 242, 324 nm

IR: 1750(Schulter), 1740, 1730(Schulter),
 1690 cm^{-1} .

NMR(d_6 -DMSO): δ 8,3-7,4 (m, 4H); 4,4 (s, 2H); 2,95 (s, 3H).

MS: m/e: 215(M^+ , 44,5); 144(83); 88(100); 62(64); 42(81).

36. 2-Methyl-3-dimethylaminomethylen-2,3-dihydro-1,5H-[2]benzo-
pyrano [4,3-c] pyrrol-1,5-dion (87)

0,5 g des Esters 83 werden mit 1 ml DMFA und 2 Tropfen DMF aufgekocht. Beim Abkühlen fällt das Reaktionsprodukt in gelben Kristallen aus. Ausbeute 48%.

Schmp. 219°C (aus Methanol).

$C_{15}H_{14}N_2O_3$ (270,29)

Ber. C 66,66 H 5,22 N 10,36

Gef. C 66,91 H 5,13 N 10,42

UV: 230, 275, 398 nm

IR: 1740, 1660, 1640, 1630, 1600 cm^{-1}

NMR: δ 8,6-7,2(m,4H); 6,6(m,1H); 3,3 (s,6H); 3,27 (s,3H).

MS: m/e: 270(M^+ ,100); 255(14); 228(15); 97(26);88(21); 83(21).

37. 3-Benzyliden-2-methyl-2,3-dihydro-1,5H-[2]benzopyrano-[4,3-
c]pyrrol-1,5-dion (88)

0,494 g des Esters 83 (0,02 Mol) werden mit 0,212 g Benzaldehyd (0,02 Mol) und 0,17 g Piperidin (0,02 Mol) in 10 ml Methanol 3Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird Wasser zugesetzt und mit 3n Salzsäure das Reaktionsprodukt gefällt. Ausbeute 45%.

Gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp. 204-5°C.

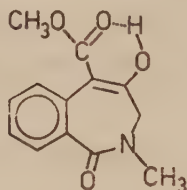
$C_{19}H_{13}NO_3$ (303,32)

Ber. C 75,24 H 4,32 N 4,62

Gef.	C 75,56	H 4,23	N 4,48
UV:	231, 260, 355 nm		
IR:	1760, 1750, 1680, 1630 cm ⁻¹		
NMR:	δ 8,6-7,2 (m,9H); 6,6 (s,1H); 3,3(s,3H).		

2-Benzazepinone

38. 4-Hydroxy-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-5-carbonsäuremethylester (21)

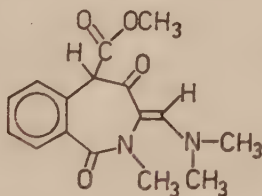


- a) 2,97 g des Bis-Esters 16 (0,01 Mol) werden mit der äquivalenten Menge Natriummethylat in 30 ml Methanol 1/2 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wird noch 1 Stunde gerührt. Man saugt das ausgefallene Natriumsalz ab und löst dieses in Wasser. Die filtrierte Lösung wird angesäuert. Nach Zugabe von Chloroform wäscht man mit NaHCO₃-Lösung und Wasser. Die getrocknete Chloroformlösung wird eingeengt. Der langsam entstehende Kristallbrei wird mit Äther gewaschen. Ausbeute 51%.
- b) 2,93 g 17 (0,01 Mol) werden mit der äquivalenten Menge Kalium-*t*-butylat in 30 ml *t*-Butanol 1/2 Stunden erhitzt und wie oben aufgearbeitet. Ausbeute 43%.

Farblose Kristalle, die in Methanol eine violette Eisen-III-Reaktion geben, Schmp. 97°C.

$C_{13}H_{13}NO_4$	(247,25)		
Ber.	C 63,15	H 5,30	N 5,66
Gef.	C 62,94	H 5,28	N 5,45
UV:	229, 280 nm		
IR:	3400, 1660 (Schulter), 1640, 1610 cm^{-1}		
NMR:	δ 12,9 (s, 1H, D_2O); 8,0-7,7 (m, 1H); 7,5-7,2 (m, 3H); 3,96 u. 3,52 (2d, zus. 2H $J_{AB} = 15$ Hz, $\Delta\nu = 26$ Hz); 3,8 (s, 3H); 3,25 (s, 3H); (vergl. Abb. 2).		
MS: m/e:	246($M^+ - 1$, 18); 215(15); 187(18); 144(30); 102(51,5); 89(30); 57(100).		

39. 3-Dimethylaminomethylen-2-methyl-1,4-dioxo-perhydro-2-benz-azepin-5-carbonsäuremethylester (22)



0,4 g 21 werden mit 2 ml Dimethylformamidacetal (DMFA) und 2 Tropfen DMF kurz aufgeköcht. Nach dem Erkalten wird Wasser zugesetzt und das Produkt mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen wird das Chloroform abgezogen. Ausbeute 63%. Gelbes Öl, das eine dunkelrote Eisen-III-Reaktion gibt und sich beim Erhitzen zersetzt.

$C_{16}H_{18}N_2O_4$	(302,33)		
Ber.	C 63,56	H 6,0	N 9,27

Gef.	C 63,25	H 6,08	N 9,20
UV:	229, 297, 342 nm		
IR(Film):	2950, 1735, 1720, 1635, 1580 cm ⁻¹		
NMR:	δ 8,0-7,7 (m,1H); 7,6-7,1 (m,4H); 4,5 (s,1H); 3,7 (s,3H); 3,1 (s,3H); 3,03 (s,6H).		

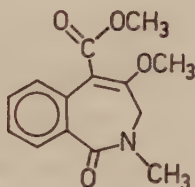
40. 3-Hydroxymethylen-2-methyl-1,4-dioxo-perhydro-2-benzazepin-
5-carbonsäuremethylester (40)

Herstellung aus vorstehender Verbindung 39 und verdünnter Säure.
Es ist nicht notwendig, 39 zu isolieren; läßt man die bei der
Herstellung entstehende Lösung von 39 mit DMFA/DMF mit 3n Salz-
säure einen Tag lang stehen, fällt das Produkt kristallin aus.
Ausbeute 58%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 238°C. Dunkelrote Eisen-
III-Reaktion.

C ₁₄ H ₁₃ NO ₅	(275,26)		
Ber.	C 61,09	H 4,76	N 5,09
Gef.	C 60,99	H 4,68	N 5,07
UV:	233, 285, 327 nm		
IR:	2950, 2650, 1725, 1700, 1630 cm ⁻¹ (vergl. Abb. 6).		
NMR (d ₆ -DMSO):	δ 7,8-7,3 (m,5H); 4,87 (s,1H); 3,65 (s,3H); 3,03 (s,3H) (vergl. Abb. 5).		
MS: m/e:	275(M ⁺ ,32); 216(27); 168(33); 141(42); 115(42); 89(42); 77(<u>100</u>); 51(27).		

41. 4-Methoxy-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-5-carbonsäuremethylester (22)



Herstellung aus dem Ketoester 21 und ätherisch-methanolischer Diazomethanlösung. Ausbeute nahezu quantitativ.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 167-9°C.

$C_{14}H_{15}NO_4$ (261,28)

Ber. C 64,36 H 5,79 N 5,36

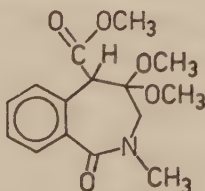
Gef. C 64,43 H 5,64 N 5,37

UV: 227 nm

IR: 1710, 1630, 1610 cm^{-1}

NMR: δ 8,1-7,8 (m, 1H); 7,6-7,2 (m, 3H); 3,9 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 3,77 (s, 2H); 3,3 (s, 3H).

42. 4,4-Bismethoxy-2-methyl-2-oxo-perhydro-2-benzazepin-5-carbonsäuremethylester (27)



0,494 g des Enoläthers 22 (0,002 Mol) werden mit der äquimolaren Menge Natriummethylat in 20 ml Methanol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels fällt man mit

Äther. Ausbeute 57%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 156-7°C.

$C_{15}H_{19}NO_5$ (293,32)

Ber. C 61,42 H 6,53 N 4,78

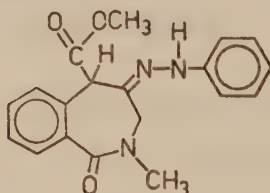
Gef. C 61,42 H 6,50 N 4,83

UV: 230, 246, 272, 278 nm

IR: 2950, 1745, 1645, 1600, 1575 cm^{-1}

NMR: δ 8,0-7,8 (m, 1H); 7,6-7,1 (m, 3H); 4,2 (s, 1H);
3,6 (s, 3H); 3,4 (s, 6H); 3,3 (s, 2H); 3,2 (s, 3H).

43. 2-Methyl-1-oxo-4-phenylhydrazono-perhydro-2-benzazepin-5-
carbonsäuremethylesters (72)



0,261 g des Enoläthers 22 (0,001 Mol) werden in heißem Methanol gelöst und mit 0,3 g Phenylhydrazin 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich das Produkt ab. Ausbeute 85%.

Farblose Substanz aus Methanol, Schmp. 181°C.

$C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337,38)

Ber. C 67,64 H 5,68 N 12,45

Gef. C 67,41 H 5,56 N 12,55

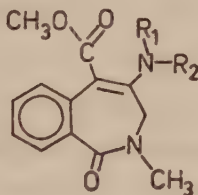
UV: 230, 240, 283, 304 nm

IR: 3270, 1740, 1635, 1600 cm^{-1}

NMR: δ 8,8 (s, 1H, D_2O); 8,0-7,8 (m, 1H); 7,6-6,9 (m, 8H); 5,1 (s, 1H); 4,33 u. 3,76 (2d, zus. 2H,

$J_{AB} = 15-16 \text{ Hz}$, $\Delta\nu = 34,5 \text{ Hz}$); 3,7 (s,3,7
3,16 (s,3H). 3H);

(Substituierte)4-Amino-2-methyl-1-oxo-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-
5-carbonsäuremethylester



Soweit nichts anderes angegeben, werden 0,3 g des Enoläthers 22, in heißem Methanol gelöst, mit einem Überschuß des Amins 3 Stunden unter Rückfluß gekocht. Die Enamine werden durch Einengen, bei wasserlöslichen Aminen unter Zusatz von Wasser gewonnen.

44. 4-Amino-Verbindung (52)

Aus 22 in Methanol und 2 g konzentrierter Ammoniaklösung, 10 Stunden bei Raumtemperatur. Ausbeute 68%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. $230-1^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ (246,27)

Ber. C 63,40 H 5,73 N 11,38

Gef. C 63,35 H 5,69 N 11,47

UV: 230, 239, 268, 295 nm

IR: 3360, 3180, 1670, 1620, 1600(Schulter) cm^{-1}

NMR(d_6 -DMSO): δ 8,1 (breites s, 2H, D_2O); 7,7-7,0 (m, 4H);
3,73 (s, 2H); 3,6 (s, 3H); 3,1 (s, 3H).

45. 4-Methylamino-Verbindung (60)

Aus 22 in Methanol und 1 g 35%iger wässriger Methylaminlösung.

Ausbeute 77%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 283°C.

$C_{14}H_{16}N_2O_3$ (260,30)

Ber. C 64,60 H 6,20 N 10,76

Gef. C 64,55 H 6,09 N 10,65

UV: 230, 240, 273, 310 nm

IR: 3260, 1615 (Schulter), 1630, 1600 cm^{-1}

NMR: δ 9,6 (q, 1H, D_2O , $J = 5,5 Hz$); 8,0-7,7 (m, 1H);
7,5-7,2 (m, 3H); 3,97 (s, 2H); 3,7 (s, 3H); 3,3
(s, 3H); 3,20 (d, 3H, $J = 5,5 Hz$, durch D_2O : s).

46. 4-Benzylamino-Verbindung (61)

Mit 1,5 g Benzylamin. Ausbeute 92%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 186°C.

$C_{20}H_{20}N_2O_3$ (336,39)

Ber. C 71,41 H 5,99 N 8,33

Gef. C 71,50 H 5,92 N 8,39

UV: 232, 273, 312 nm

IR: 3260, 1640, 1590 cm^{-1}

NMR: δ 10,1 (breites t, 1H, D_2O , $J = 5-6 Hz$); 7,9-7,7
(m, 1H); 7,4-7,2 (m, 8H); 4,63 (d, 2H, $J = 5-6 Hz$,
durch D_2O : s); 3,8 (s, 2H); 3,66 (s, 3H);
3,0 (s, 3H).

47. 4-Anisidino-Verbindung (62)

Mit 0,5 g Anisidin, dessen Überschuß am Ende mit Äther entfernt wird. Ausbeute 62%.

Farblose bis schwach rosa gefärbte Kristalle aus Methanol, Schmp. 205-6°C.

$C_{20}H_{20}N_2O_4$	(352,39)		
Ber.	C 68,17	H 5,72	N 7,95
Gef.	C 68,99	H 5,68	N 7,95
UV:	239, 272, 316 nm		
IR:	3200, 3130, 1630, 1580 cm^{-1}		
NMR:	δ 11,1 (s, 1H, D_2O); 7,9-7,7 (m, 1H); 7,5-7,0 (m, 7H); 3,87 (s, 3H); 3,83 (s, 2H); 3,75 (s, 3H); 2,95 (s, 3H).		

48. 4-Carbamoylmethylamino-Verbindung (68)

0,26 g 22 (0,001 Mol) werden mit 0,44 g Glycinamidhydrochlorid (0,004 Mol) und 0,4 g Triäthylamin (0,004 Mol) in 10 ml Methanol 3 Stunden erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser gefällt.

Ausbeute 71%.

Gelbliche Kristalle aus Aceton, Schmp. 260°C.

$C_{15}H_{17}N_3O_4$			
Ber.	C 59,40	H 5,65	N 13,85
Gef.	C 59,28	H 5,49	N 13,98
UV:	230, 271, 308 nm		
IR:	3380, 3270, 3200, 1680, 1660, 1620, 1580 cm^{-1}		
NMR (d_6 -DMSO):	δ 9,6 (t, 1H, D_2O , $J = 5,5$ Hz); 7,7-7,0 (m, 6H); 4,2 (d, 2H, $J = 5,5$ Hz, durch D_2O : s); 4,0 u.		

3,63 (2d, zus. 2H, $J = 16$ Hz, $\Delta\nu = 18,3$ Hz); 3,38 (s, 3H); 2,9 (s, 3H); (vergl. Abb. 15 bzw. 17).

49. 4-Pyrrolidino-Verbindung (63)

Mit 1,3 g Pyrrolidin. Ausbeute 53%.

Schwach gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp. $161-162^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ (300,36)

Ber. C 67,98 H 6,71 N 9,33

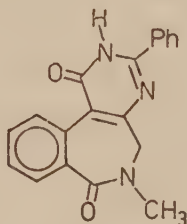
Gef. C 67,92 H 6,67 N 9,40

UV: 246 nm

IR: 1680, 1625, 1570, 1550 cm^{-1}

NMR: δ 8,0-7,8 (m, 1H); 7,4-7,0 (m, 3H); 4,03 u. 3,86 (2d, zus. 2H, $J = 15$ Hz, $\Delta\nu = 10$ Hz); 3,7 (s, 3H); 3,5-3,2 (m, 4H); 3,3 (s, 3H); 2,2-1,8 (m, 4H).

50. 6-Methyl-3-phenyl-1,2,6,7-tetrahydro-5H-pyrimido [4,5-d] - [2]benzazepin-1,7-dion (70)

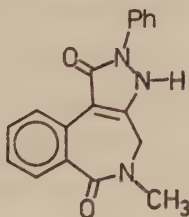


0,4 g des Enoläthers 22, 1 g Benzamidin und 15 ml Methanol werden 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel, setzt Wasser zu und fällt mit Säure. Ausbeute 81%.

Farbloses Pulver aus Methanol, Schmp. über 300°C .

$C_{19}H_{15}N_3O_2$	(317,35)		
Ber.	C 71,91	H 4,76	N 13,24
Gef.	C 71,78	H 4,72	N 13,38
UV:	230, 251, 329 nm		
IR:	3500, 3070, 1655, 1650, 1595 cm^{-1}		
NMR (CF_3COOD):	δ 8,3-7,7 (m,9H); 4,85 u. 4,65 (2d,zus.2H, $J = 16Hz$, $\Delta\nu = 12,4Hz$); 3,6 (s,3H).		
MS: m/e:	317(M^+ ,24); 288(12); 160(12); 141(21); 115(30); 97(100); 51(36); 43(36).		

51. 5-Methyl-2-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-3,4H-pyrazolo-3,4-d-[2]benzazepin-1,6-dion (74)

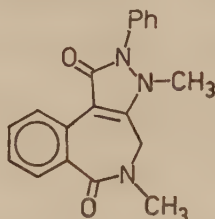


0,337 g des Phenylhydrazons 72 (0,001 Mol) werden mit der äquimolaren Menge Natriummethylat in 10-15 ml Methanol 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird Wasser zugesetzt und angesäuert. Hierbei fällt 74 aus. Ausbeute 68%. Gelbliches Pulver aus Methanol, Schmp. 275°C.

$C_{18}H_{15}N_3O_2$	(305,34)		
Ber.	C 70,81	H 4,95	N 13,76
Gef.	C 70,67	H 4,94	N 13,89
UV:	230, 258, 340 nm		
IR:	2500-2300, 1615, 1600 cm^{-1} (vergl. Abb.8).		
NMR (d_6 -DMSO):	δ 8,0-7,3 (m,9H); 4,35 (s,2H); 3,2 (s,3H);		

MS: m/e: 305(M⁺, 100); 276(74); 247(18); 143(33); 115(71);
77(77).

52. 3,5-Dimethyl-2-phenyl-1,2,5,6-tetrahydro-3,4H-pyrazolo-[3,4-d][2]benzazepin-1,6-dion (75)



0,305 g der vorstehenden Verbindung 74 (0,001 Mol) werden bei 120°C Badtemperatur in ca. 30 ml Xylol gelöst. Hierzu tropft man unter Rühren die äquimolare Menge Natriummethylatlösung in etwa 5 ml Methanol. Dabei fällt das Natriumsalz von 74 aus. Anschließend gibt man 0,126 g Dimethylsulfat (0,001 Mol) dazu und erhitzt 1,5 Stunden. Während dieser Zeit löst sich das Natriumsalz auf. Beim Abkühlen fällt 75 aus. Aus der verbleibenden Lösung gewinnt man die isomere Verbindung 76. Ausbeute 54%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 282°C.

C₁₉H₁₇N₃O₂ (319,37)

Ber. C 71,46 H 5,37 N 13,16

Gef. C 71,30 H 5,34 N 13,18

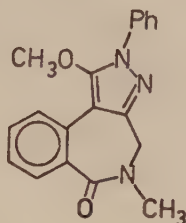
UV: 245, 296 nm

IR: 1660, 1630, 1595 cm⁻¹

NMR (CF₃CO₂D): δ 8,2-7,4 (m, 9H); 4,76 (s, 2H); 3,9 (s, 3H);
3,55 (s, 3H).

MS: m/e: 315(M⁺, 100); 290(9); 199(17); 115(24); 77(29).

53. 1-Methoxy-5-methyl-2-phenyl-5,6-dihydro-2,4H-pyrazolo-[3,4-d][2]benzazepin-6-on (76)

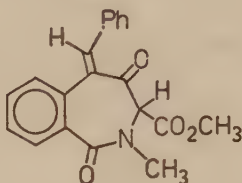


Entsteht bei der Methylierung des Pyrazolons 74 mit Dimethylsulfat neben 75 als leichter lösliche Verbindung. Die, wie vorstehend beschrieben, von ausgefallenem 75 befreite, abgekühlte Xylollösung wird eingeeengt und mit Äther versetzt. Es fällt unreines 76 aus. Reinigung erfolgt durch Dickschichtchromatographie (LM: Aceton:CCl₄ = 2:3; R_F 75 = 0,3, R_F 76 = 0,7; Eluierungsmittel: Aceton). Ausbeute 36%.

Farblose Kristalle aus Benzol, Schmp. 163°C.

C ₁₉ H ₁₇ N ₃ O ₂	(319,37)		
Ber.	C 71,46	H 5,37	N 13,16
Gef.	C 71,40	H 5,34	N 13,28
UV:	230, 267 nm		
IR:	1640(Schulter); 1630, 1610, 1600 cm ⁻¹		
NMR:	δ 8,2-7,9 (m,1H); 7,8-7,3 (m,8H); 4,3 (s,2H); 3,8 (s,3H); 3,3 (s,3H).		
MS: m/e:	305(M ⁺ , <u>100</u>); 290(28); 275(15); 115(27); 114(25); 91(19); 77(36); 51(25).		

54) 5-Benzyliden-2-methyl-1,4-dioxo-perhydro-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (28)



36,7 g 26 oder 38,1 g des Äthylesters 27 (0,1 Mol) werden mit der äquimolaren Menge Natriummethylat in 300 ml Methanol 1,5 Stunden erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel entfernt, der Rückstand mit 150 ml Chloroform aufgenommen und die Lösung mit Natriumhydrogencarbonatlösung und 1n Natronlauge ausgeschüttelt. Im Chloroform verbleibt die Ausgangssubstanz (26 bzw. 27, ca. 30%); die NaHCO_3 -Lösung enthält 29 (ca. 10%), die Natronlauge 28. Man säuert letztere an und extrahiert mit Chloroform. Nach dem Trocknen wird eingeeengt. Hierbei fällt 28 aus. Ausbeute 38%.

Gelbliches Pulver aus Methanol, Schmp. 151°C . Grüne Eisen-III-Reaktion.

$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (335,36)

Ber. C 71,63 H 5,11 N 4,18

Gef. C 71,55 H 4,95 N 4,14

UV: 211, 315 nm

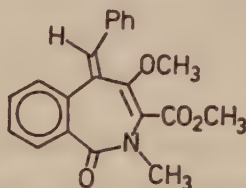
IR: 1760, 1755(Schulter), 1700, 1655, 1650(Schulter), 1600 cm^{-1}

NMR: δ 8,1-7,8 (m, 1H); 7,92 (s, 1H); 7,7-7,1 (m, 8H); (vergl. Abb. 3) 4,7 (s, 1H); 3,4 (s, 3H); 3,34 (s, 3H).

MS: m/e: 335(M^+ , 69); 286(27); 248(44); 234(79); 206

(28); 205(25); 178(100); 42(46).

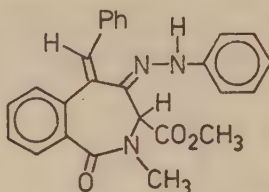
55. 5-Benzyliden-4-methoxy-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-5H-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (30)



3,35 g des Ketoesters 28 (0,01 Mol) werden in heißem Xylol bei etwa 120-130°C Badtemperatur gelöst. Hierzu tropft man die konzentrierte äquimolare Natriummethylatlösung in Methanol zu. Während das gelbe Natriumsalz von 28 ausfällt, verdampft das Methanol. Nach Beendigung dieser Reaktion läßt man abkühlen und isoliert das Natriumsalz. Seine Lösung in 50 ml THF wird mit der äquimolaren Menge Dimethylsulfat 6-7 Stunden gekocht. Man saugt vom Natriummethylsulfat ab und engt die Lösung ein. Hierbei fällt 30 aus, das mit Äther gewaschen wird. Ausbeute 82%. Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 201-202°C.

$C_{21}H_{19}NO_4$	(349,49)		
Ber.	C 72,19	H 5,48	N 4,01
Gef.	C 72,20	H 5,31	N 3,99
UV:	230, 295 nm		
IR:	1720, 1640, 1595 cm^{-1}		
NMR:	δ 8,2-8,0 (m,1H); 7,7-7,0 (m,8H); 6,9 (s,1H); 3,9 (s,3H); 3,8(s,3H); 3,24 (s,3H).		

56. 5-Benzyliden-2-methyl-1-oxo-4-phenylhydrazono-perhydro-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester (72)



0,349 g des Enolesters 30 (0,001 Mol) werden mit 0,3 g Phenylhydrazin in Methanol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen scheidet sich 72 als gelbes Pulver ab, das mit Äther gewaschen wird. Ausbeute 21%.

Rekristallisation aus Benzol, Schmp. 108°C.

$C_{26}H_{23}N_3O_3$ (425,49)

Ber. C 73,40 H 5,49 N 9,88

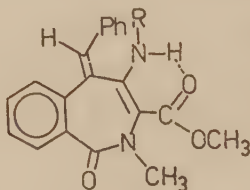
Gef. C 73,27 H 5,56 N 9,85

UV: 230, 266, 355 nm

IR: 3290, 1750, 1630, 1600 cm^{-1}

MS: m/e: 425(M^+ ,28); 364(100); 348(7); 335(9); 323(12); 77(19); 51(21).

(Substituierte)4-Amino-5-benzyliden-2-methyl-1-oxo-1,2-dihydro-5H-2-benzazepin-3-carbonsäuremethylester



Soweit nichts anderes angegeben, werden 0,3 g des Enoläthers 30 in heißem Methanol gelöst und mit einem Überschuß des Amins 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Enamine scheiden sich beim Abkühlen ab; gegebenenfalls muß die Lösung eingeengt werden.

57. 4-Amino-Verbindung (64)

Mit 2g konzentrierter Ammoniaklösung. Ausbeute 45%.

Gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp. 226°C.

$C_{20}H_{18}N_2O_3$	(334,38)		
Ber.	C 71,84	H 5,43	N 8,38
Gef.	C 71,80	H 5,39	N 8,42
UV:	232, 278 nm		
IR:	3380, 3170, 1670, 1640, 1610 cm^{-1}		
NMR:	δ 8,1-7,9 (m, 1H); 7,7-7,0 (m, 8H); 6,97 (s, 1H); 6,7-6,2 (breites s, 2H, D_2O); 3,8 (s, 3H); 3,28 (s, 3H).		

58. 4-Methylamino-Verbindung (65)

Mit 2 g 35%iger wässriger Methylaminlösung. Ausbeute 72%.

Gelbe Kristalle aus Benzol/n-Hexan, Schmp. 204°C.

$C_{21}H_{20}N_2O_3$	(348,41)		
Ber.	C 72,40	H 5,79	N 8,04
Gef.	C 72,59	H 5,60	N 7,91
UV:	232, 274 nm		
IR:	3290, 1660, 1630, 1585, 1570 cm^{-1}		
NMR:	δ 8,5 (q, 1H, D_2O , J = 5-6 Hz); 8,1 - 7,9 (m, 1H);		

7,5-7,0 (m,8H); 6,75 (s,1H); 3,7 (s,3H); 3,2 (s,3H); 3,1 (d,3H,J = 5-6 Hz, durch D₂O: s).

59. 4-Benzylamino-Verbindung (66)

Mit 1,5 g Benzylamin. Ausbeute 75%.

Gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp. 191-192°C.

C₂₇H₂₄N₂O₃ (424,50)

Ber. C 76,40 H 5,70 N 6,60

Gef. C 76,32 H 5,67 N 6,63

UV: 230, 279 nm

IR: 3260, 1640, 1600, 1580 cm⁻¹

NMR: δ 9,2 (t,1H,D₂O,J = 5-6 Hz); 8,1-7,9 (m,1H); 7,6-6,8 (m,8H); 6,7 (s,1H); 4,64 (d,2H, J = 5-6 Hz, durch D₂O: s); 3,7(s,3H); 3,23(s,3H).

60. 4-Anisidino-Verbindung (67)

Mit 0,7 g p-Anisidin in 15 ml Methanol; man entfernt das Lösungsmittel, gibt Wasser dazu, säuert an und schüttelt mit Äther aus.

Nach dem Waschen mit Wasser wird die Ätherlösung getrocknet und eingeeengt. Ausbeute 53%.

Gelbe Kristalle aus Isopropanol/n-Hexan, Schmp. 146°C.

C₂₇H₂₄N₂O₄ (440,50)

Ber. C 73,62 H 5,49 N 6,36

Gef. C 73,53 H 5,57 N 6,31

UV: 230, 283 nm

IR: 3500, 3220, 1660, 1620, 1580 cm⁻¹

NMR: δ 10,3 (s, 1H, D₂O); 8,2-7,9 (m, 1H); 7,5-6,7 (m, 8H); 6,6 (s, 1H); 3,85 (s, 3H); 3,8 (s, 3H); 3,3 (s, 3H).

61. 4-Carbamoylmethylamino-Verbindung (69)

0,34 g des Enoläthers 30 (0,001 Mol) werden mit 0,44 g Glycinamidhydrochlorid (0,004 Mol) und 0,40 g Triäthylamin (0,004 Mol) in 10 ml Methanol umgesetzt. Wenn 69 bei Wasserzugabe ölig ausfällt, wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen verdampft man das Chloroform und reibt mit Äther an. Ausbeute 64%. Gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp. 237°C.

C₂₂H₂₁N₃O₄ (391,43)

Ber. C 67,51 H 5,41 N 10,73

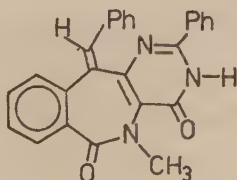
Gef. C 67,47 H 5,37 N 10,65

UV: 230, 278 nm

IR: 3350, 3270, 3200, 1715, 1665, 1615, 1585 cm⁻¹

NMR (d₆-DMSO): δ 9,0 (t, 1H, D₂O, J = 5-6 Hz); 7,9-7,1 (m, 9+2H, D₂O); 7,0 (s, 1H); 4,4-3,7 (2q, zus. 2H, J_{HN-CH₂} = 5-6 Hz, nach D₂O-Aust.: 2d, J_{AB} = 16 Hz, $\Delta\nu$ = 10,7 Hz); 3,66 (s, 3H); 3,1 (s, 3H); (vergl. Abb. 16).

62. 11-Benzyliden-5-methyl-2-phenyl-3,4,5,6-tetrahydro-11H-pyrimido[5,4-c][2]benzazepin-4,6-dion (71)

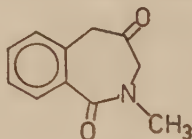


0,4 g des Enoläthers 30 werden mit 1 g Benzamidin in 15 ml Methanol 2 Stunden erhitzt. Man verdampft das Lösungsmittel und fällt mit verdünnter Säure. Ausbeute 87%.

Farblose Kristalle aus Methanol oder Essigsäure, Schmp. über 300°C.

$C_{26}H_{19}N_3O_2$	(405,46)		
Ber.	C 77,02	H 4,72	N 10,36
Gef.	C 76,79	H 4,61	N 10,30
UV:	240, 290 nm		
IR:	3260(breit), 1690, 1610 cm^{-1}		
NMR (d_6 -DMSO):	δ 8,4-7,2 (m, 14+1H, D_2O); 7,1 (s, 1H); 3,4(s, 3H).		
MS: m/e:	405(M^+ , 100); 376(28); 327(83); 101(45); 77(16); 60(45); 59(48); 45(57); 43(70).		

63. 2-Methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (32)



1,0 g des β -Ketoesters 21 werden mit 10 ml 3n Salzsäure 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroformlösung wäscht man mit $NaHCO_3$ -Lösung und Wasser. Nach dem Trocknen wird das Chloroform abgezogen und der Rückstand in Benzol umkristallisiert. Ausbeute 56%.

Farblose Kristalle, Schmp. 113-114°C.

$C_{11}H_{11}NO_2$	(189,22)		
Ber.	C 69,83	H 5,86	N 7,40
Gef.	C 69,99	H 5,80	N 7,39
UV:	240, 272 nm		

IR: 2900, 1720, 1640, 1600 cm^{-1}
 NMR: δ 8,0-7,8 (m,1H); 7,6-7,1 (m,3H); 3,87 (s,2H);
 3,85(s,2H); 3,26(s,3H); (vergl.Abb.4).
 MS: m/e: 189(M^+ ,35); 161(25); 118(100); 90(54); 89(25);
 64(6); 63(10).

64. 5-Dimethylaminomethylen-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-
 1,4-dion (27)

0,4 g des Ketons 32 werden mit 2 ml Dimethylformamidacetal und
 2 Tropfen Dimethylformamid kurz aufgeköcht. Nach dem Erkalten
 wird Wasser zugesetzt und das Produkt mit Chloroform extrahiert.
 Nach dem Trocknen wird das Chloroform abgezogen. Ausbeute 68%.
 Rötliches Öl. Zersetzt sich beim Erwärmen. Dunkelrote Eisen-III-
 Reaktion.

$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (244,30)
 Ber. C 68,83 H 6,60 N 11,47
 Gef. C 68,51 H 6,53 N 11 28
 UV: 229, 253, 280, 346 nm
 IR(Film): 2980, 2940, 1720, 1700, 1640, 1575 cm^{-1}
 NMR: δ 8,1-6,9 (m,4+1H); 4,12 u. 3,37 (2d,zus.2H,J=
 14Hz, $\Delta\nu=42,8$); 3,2 (s,3H); 2,9 (s,6H).
 MS: m/e: 244(M^+ ,74); 217(43); 201(49); 173(43); 144(79);
 101(82); 83(81); 59(87); 43(100).

65. 5-Hydroxymethylen-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (38)

Herstellung aus vorstehender Verbindung 37 und verdünnter Säure.

Es ist nicht notwendig, 37 zu isolieren; läßt man die bei der Herstellung entstehende Lösung von 37 in DMFA/DMF mit 3n Salzsäure einen Tag lang stehen, so fällt das Produkt in der Regel kristallin aus. Andernfalls schüttelt man mit Chloroform aus, engt die getrocknete Lösung ein und reibt mit etwas Äther an. Hierbei fällt 38 aus. Die mit Äther gewaschene Substanz ist dc rein. Ausbeute 9%.

Farblose Kristalle vom Schmp. 150°C . Dunkelrote Eisen-III-Reaktion.

$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_3$	(217,13)		
Ber.	C 66,38	H 5,11	N 6,45
Gef.	C 66,17	H 5,02	N 6,39
UV:	230, 246, 320 nm		
IR:	3400, 1640, 1600 cm^{-1}		

NMR-Spektrum fehlt wegen zu geringer Substanzmenge.

MS: m/e: 217(M^+ , 100); 216(60); 189(25); 146(53); 118(64); 90(68); 43(68).

66. 5-Isonitroso-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (41)

0,378 g 32 (0,002 Mol) werden in 4 ml Eisessig gelöst. Hierzu tropft man eine Lösung aus 0,207 g Natriumnitrit (0,003 Mol) in 2,5 ml Wasser. Nach 15 Min. Rühren wird mit Wasser verdünnt und mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand mit wenig Isopropanol angerieben. Das nach Absaugen und Waschen mit Isopropanol erhaltene Produkt ist dc rein. Ausbeute 18%.

Gelbes Pulver, Schmp. $176-177^{\circ}\text{C}$.

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ (218,22)

Ber.	C 60,55	H 4,62	N 12,84
Gef.	C 60,22	H 4,67	N 12,94
UV:	233 nm		
IR:	3300-2800, 1720, 1620, 1575	cm ⁻¹	
NMR (d ₆ -DMSO):	δ 12,85 (s, 1H, D ₂ O); 7,9-7,4 (m, 4H); 4,05 (breites s, 2H); 3,03 (s, 3H).		

67. 5-Benzyliden-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (42)

0,378 g 22 (0,002 Mol) werden mit 0,212 g Benzaldehyd (0,002 Mol), 0,154 g Ammonium- oder 0,164 g Natriumacetat (0,002 Mol) und 5 ml Eisessig 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Man versetzt mit Wasser und schüttelt mit Chloroform aus. Die Chloroformlösung wird mit NaHCO₃-Lösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Benzol/n-Hexan umkristallisiert. Ausbeute 76%.

Gelbe Kristalle, Schmp. 103°C.

C₁₈H₁₅NO₂ (277,33)

Ber.	C 77,96	H 5,45	N 5,05
Gef.	C 78,02	H 5,31	N 5,06
UV:	234, 316 nm		
IR:	1700, 1640, 1610, 1595	cm ⁻¹	
NMR:	δ 8,1-7,9 (m, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,7-7,2 (m, 8H); (vergl. Abb. 14) 4,35 u. 3,6 (2d, zus. 2H, J = 15Hz, Δν = 44,6 Hz); 3,23 (s, 3H).		
MS:m/e:	277(M ⁺ , 66); 249(34); 234(92); 178(<u>100</u>); 154 (21); 74(14).		

68. 5-(4-Nitrobenzyliden)-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (46)

Herstellung analog 42 aus 0,378 g 32 (0,002 Mol) und 0,302 g p-Nitrobenzaldehyd. Ausbeute 49%.

Gelbe Kristalle aus Isopropylalkohol, Schmp. 239°C (Zers.).

$C_{18}H_{14}N_2O_4$	(322,32)			
Ber.	C 67,08	H 4,38	N 8,69	
Gef.	C 67,07	H 4,33	N 8,57	
UV:	230, 260, 321 nm			
IR:	1700, 1635, 1625, 1610, 1590 cm^{-1}			
NMR:	δ 8,2-7,0 (m,8H); 7,8 (s,1H); 4,43 u. 3,7 (2d,zus.2H, J = 15 Hz, $\Delta\nu$ = 44,6 Hz); 3,3 (s,3H).			

69. 2-Methyl-5-methylen-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (48)

Herstellung analog 42 aus 0,378 g 32 (0,002 Mol), 60 mg Paraformaldehyd (0,002 Mol) und Natriumacetat. Isolierung über Dick-schichtplatten. LM: Aceton : CCl_4 = 2 : 3. Eluierung mit Aceton. Ausbeute 17%.

Gelbes Pulver, Schmp. 150°C.

$C_{12}H_{11}NO_2$	(201,23)			
Ber.	C 71,63	H 5,51	N 6,96	
Gef.	C 71,51	H 5,51	N 6,84	
UV:	233, 300 nm			
IR:	1730, 1630, 1600 cm^{-1}			

MS: m/e: 201 (M^+ , 86); 173(47); 130(99,5); 102(100); 76(51); 59(51).

70. 2-Methyl-5-(3-pyridylmethylen)-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (50)

Herstellung analog 42 aus 0,378 g 32 (0,002 Mol), 0,214 g Pyridinaldehyd (0,002 Mol) und Natriumacetat. Reinigung über Dickschichtplatte. LM: Aceton : CCl_4 = 2 : 3. Eluierung mit Aceton. Ausbeute 47%.

Gelbe Kristalle aus Aceton, Schmp. 278°C.

$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,31)

Ber. C 73,37 H 5,07 N 10,07

Gef. C 73,19 H 4,93 N 10,15

UV: 230, 256, 304 nm

IR: 1700, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR: δ 8,6-8,4 (m, 2H); 8,2-7,9 (m, 1H); 7,8 (s, 1H); 7,6-7,0 (m, 5H); 4,43 u. 3,7 (2d, zus. 2H, $J=15Hz$, $\Delta\nu = 44,6$); 3,3 (s, 3H).

MS: m/e: 278(M^+ , 48); 250(20); 235(28); 178(100); 152(36); 76(22); 43(26).

71. 3-Benzyliden-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (43)

0,38 g 32 (0,002 Mol) werden mit 0,21 g Benzaldehyd (0,002 Mol) und 2 Tropfen Piperidin in 10 ml Methanol 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen und Einengen fällt 43 zumeist aus. Andernfalls entfernt man das Methanol, versetzt mit Wasser, säuert an und schüttelt mit Chloroform aus. Diese Lösung wird

mit NaHCO_3 -Lösung und Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Chloroform entfernt und der Rückstand dickschichtchromatographisch in 43 und 42 aufgetrennt. LM: Cyclohexan : Essigester = 1 : 1. Eluierungsmittel: Aceton. R_F 43 = 0,8; R_F 42 = 0,5. Ausbeute etwa 50% (neben etwa 35% 42).

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 259°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ (277,33)

Ber. C 77,96 H 5,45 N 5,05

Gef. C 77,80 H 5,32 N 5,17

UV: 229, 300 nm

IR: 3400-3200, 1650, 1615, 1600(Schulter) cm^{-1}

MS: m/e: 277(M^+ ,34); 249(15); 234(46); 189(32,5); 178(53); 118(100); 19(51).

72. 3-(4-Nitrobenzyliden)-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (45)

Herstellung analog 43 aus 0,38 g 32 (0,002 Mol) und 0,30 g p-Nitrobenzaldehyd (0,002 Mol). Die Trennung vom Nebenprodukt 47 erfolgt dickschichtchromatographisch. LM: Aceton : CCl_4 = 2 : 3.

Eluierungsmittel: Aceton. R_F 45 = 0,3; R_F 47 = 0,6. Ausbeute 51% (neben etwa 17% 47).

Schmp. 161-162°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_4$ (322,32)

Ber. C 67,08 H 4,38 N 8,69

Gef. C 68,96 H 4,46 N 8,62

UV: 230, 271 nm

IR: 3500-3200, 1630, 1600(Schulter) cm^{-1}

MS: m/e: 322(M⁺, 100); 294(45); 297(36); 189(62); 176(63); 161(56); 118(90); 90(84); 89(65).

73. 3,5-Bisbenzyliden-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (44)

a) Herstellung analog 42 aus 0,38 g 32 (0,002 Mol), 0,42 g Benzaldehyd (0,004 Mol) und 0,31 g Ammonium- oder 0,33 g Natriumacetat (0,004 Mol). Ausbeute 67%.

b) Herstellung analog 43 aus 0,28 g 42 (0,001 Mol) und 0,11 g Benzaldehyd (0,001 Mol). R_F 44 = 0,7; R_F 42 = 0,5). Ausbeute 55%.

C₂₅H₁₉NO₂ (365,44)

Ber. C 82,17 H 5,24 N 3,83

Gef. C 82,11 H 5,09 N 3,77

UV: 230, 319 nm

IR: 1675, 1650, 1615 cm⁻¹

NMR: δ 8,2-8,0 (m, 1H); 7,6 (s, 1H); 7,5-7,1 (m, 3H); 7,43 (s, 5H); 7,24 (s, 5H); 7,18 (s, 1H); 3,2 (s, 3H).

74. 3,5-Bis-(4-nitrobenzyliden)-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (47)

a) Herstellung analog 42 aus 0,38 g 32 (0,002 Mol), 0,60 g p-Nitrobenzaldehyd (0,004 Mol) und 0,33 g Natriumacetat (0,004 Mol). Ausbeute 69%.

b) 47 entsteht als Nebenprodukt bei der Herstellung von 45.

Gelbe Kristalle aus Methanol, Schmp. 203-204°C.

$C_{25}H_{17}N_3O_6$ (455,43)

Ber. C 65,93 H 3,76 N 9,23

Gef. C 65,82 H 3,72 N 9,31

UV: 230, 260, 301 nm

IR: 1640(Schulter), 1635, 1600(Schulter) cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): δ 8,4-7,2 (m,13H); 6,85 (s,1H); 3,36 (s,3H).

75. 3,5-Bismethylen-2-methyl-2-benzazepin-1,4-dion (49)

Herstellung analog 42 aus 0,38 g 32 (0,002 Mol), 0,12 g Paraformaldehyd (0,004 Mol) und Natriumacetat. Bei Zugabe von Wasser fällt 49 aus. 49 wurde trotz mehrmaliger Reinigung über Kieselgelsäulen (Eluierungsmittel: Methylenchlorid) nicht völlig rein erhalten. Ausbeute 33%.

Gelbliches Pulver, Schmp. 269°C (Zers.)

$C_{13}H_{11}NO_2$ (213,24)

Ber. C 73,23 H 5,20 N 6,57

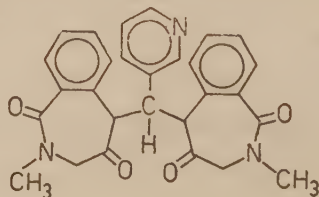
Gef. C 72,51 H 5,36 N 6,25

UV: 232, 301 nm

IR: 1730, 1630, 1600(Schulter) cm^{-1}

MS: m/e: 213(M^+ ,46); 178(75); 157(100); 141(78); 119(85); 117(73); 115(75); 92(69); 77(98).

76. Bis-(2-methyl-1,4-dioxo-perhydro-2-benzazepin-5-yl)-3-pyridyl-methan (51)

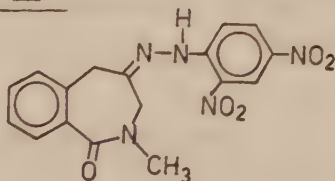


0,38 g 32 (0,002 Mol) werden mit 0,11 g Nicotinaldehyd (0,001 Mol) und 15 mg Ammoniumacetat (0,002 Mol) in 3 ml Eisessig 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend versetzt man mit Wasser, alkalisiert mit Natriumcarbonatlösung und schüttelt mit Chloroform aus. Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wird das Chloroform abgezogen. Der Rückstand wird zuerst mit Äther, dann mit Aceton ausgewaschen. Ausbeute 14%.

Gelbes Pulver, Schmp. 206°C.

$C_{28}H_{25}N_3O_4$	(467,54)		
Ber.	C 71,93	H 5,39	N 8,99
Gef.	C 71,73	H 5,31	N 9,01
UV:	230, 256, 297 nm		
IR:	3420, 3200, 1650, 1610(Schulter) cm^{-1}		
MS: m/e:	118(M^+ ,24); 279(80); 278(90); 250(44); 235(82); 20(55); 189(58); 178(96); 161(44); 152(41); 151(29); 118(<u>100</u>).		

77. 4-(2,4-Dinitrophenylhydrazono)-2-methyl-perhydro-2-benz-azepin-1-on (34)



0,2 g des Ketons 32, gelöst in 2 ml Äthanol, werden zu einer Mischung aus 3 ml 2,4-Dinitrophenylhydraziniumperchlorat-Lösung (hergestellt durch Auflösung von 1,2 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 50 ml 30%iger Perchlorsäure) und 3 ml Wasser gegeben und um-

geschüttelt. Das erhaltene Produkt wird aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 86%.

Rote Kristalle, Schmp. 189°C.

$C_{17}H_{15}N_5O_5$ (369,35)

Ber. C 55,28 H 4,09 N 18,96

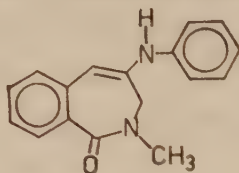
Gef. C 55,14 H 3,99 N 19,03

UV: 230, 254, 355 nm

IR: 3330, 3120, 1640, 1615, 1595 cm^{-1}

NMR: δ 11,3 (s, 1H, D_2O); 9,25(d, 3'-H, J=3 Hz); 8,5-7,2 (m, 6H); 4,1(s, 2H); 3,93(s, 2H); 3,3(s, 3H).

78. 4-Anilino-2-methyl-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-1-on (26)



0,25 g 32 werden mit 0,35 g Anilin in 4 ml Diphenyläther kurz auf etwa 170°C erhitzt. Nach dem Abkühlen setzt man etwas Petroläther zu. Der Niederschlag wird mit Äther gewaschen und ist dann dc rein. Ausbeute 85%.

$C_{17}H_{16}N_2O$ (264,33)

Ber. C 77,25 H 6,10 N 10,60

Gef. C 77,22 H 6,08 N 10,63

UV: 230, 249, 317, 340 nm

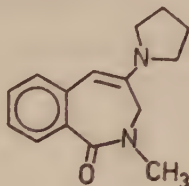
IR: 3290, 1640, 1610, 1595 cm^{-1}

NMR (d_6 -DMSO): δ 8,2 (s, 1H, D_2O); 7,9-7,7 (m, 1H); 7,6-6,9 (m, 8H); 6,2 (s, 1H); 3,8 (s, 2H); 3,15 (s, 3H).

MS: m/e: 264 (M^+ , 100); 234(21); 220(26); 192(28); 118

(71); 100(50); 99(45); 77(40).

79. 2-Methyl-4-pyrrolidino-2,3-dihydro-1H-2-benzazepin-1-on (35)



0,19 g 32 (0,001 Mol) werden mit 0,3 g Pyrrolidin in 5 ml Toluol 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Beim Abkühlen fällt 35 aus. Ausbeute 89%.

Gelbliche Kristalle aus Essigester, Schmp. 145-146°C.

C₁₅H₁₈N₂O (242,32)

Ber. C 74,35 H 7,49 N 11,56

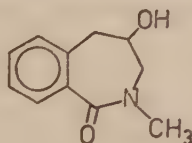
Gef. C 74,25 H 7,43 N 11,60

UV: 230, 256, 311, 350 nm

IR: 1630(Schulter);, 1610, 1550 cm⁻¹

NMR: δ 8,2-7,8 (m,1H); 7,5-7,0 (m,3H); 5,33 (s, 1H); 3,9 (s,2H); 3,6-3,2 (m,4H); 3,26 (s,3H); 2,2-1,8 (m,4H).

80. 4-Hydroxy-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1-on (52)



0,19 g 32 (0,001 Mol) werden in 5 ml Dioxan gelöst und mit 150 mg LiBH_4 48 Stunden gerührt. Anschließend versetzt man mit Wasser, säuert an und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Nach Trocknung wird das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird mit etwas Äther angerieben und kristallisiert dabei durch. Ausbeute 76%.

Farblose Kristalle, Schmp. 140°C .

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ (191,23)

Ber. C 69,09 H 6,85 N 7,32

Gef. C 68,87 H 6,79 N 7,30

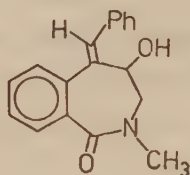
UV: 248 nm

IR: 3300, 1610 cm^{-1}

NMR: δ 7,8-7,6 (m, 1H); 7,5-7,1 (m, 3H); 4,4 (m, 1H); 3,3 (d, 2H, $J=8\text{Hz}$); 3,3 (s, 3H); 3,1-2,8 (m, 2H).

81. 5-Benzyliden-4-hydroxy-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1-

on (54)



Herstellung analog 52 aus 0,28 g des Ketons 42 (0,001 Mol) und 150 mg LiBH_4 in 20 ml Dioxan. Ausbeute 87%.

Gelbe Kristalle, Schmp. 130°C .

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (279,34)

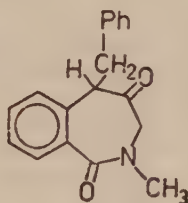
Ber. C 77,40 H 6,13 N 5,01

Gef. C 77,55 H 6,20 N 4,99

UV: 230, 260 nm

IR: 3400, 1630, 1600 cm^{-1}
 NMR: δ 8,0-7,7 (m, 1H); 7,6-6,8 (m, 9+1H, D_2O); 4,85 (t, 1H, $J=6\text{Hz}$); 3,5-3,0 (m, 2H, $J_{\text{vic}}=6\text{Hz}$, $J_{\text{gem}}=15\text{Hz}$).
 MS: m/e: 279(M^+ , 28); 250(62); 207(100); 178(79); 91(41).

82. 5-Benzyl-2-methyl-perhydro-2-benzazepin-1,4-dion (53)



0,28 g der Benzalverbindung 42 (0,001 Mol) werden in Dioxan gelöst und in Gegenwart von etwas Palladium-Aktivkohle ohne Kühlung hydriert. Verbrauch 22 ml Wasserstoff. Dauer 1/2 Stunde. Nach Filtration wird die Lösung zur vollständigen Entfernung des Katalysators über eine Kieselgelsäule gereinigt. Eluierungsmittel: Methylenchlorid. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels erhält man ein Öl, das beim Stehen durchkristallisiert. Ausbeute 90%.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 113-114°C.

$\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ (279,34)

Ber. C 77,40 H 6,13 N 5,01

Gef. C 77,39 H 6,02 N 5,07

UV: 235, 278 nm

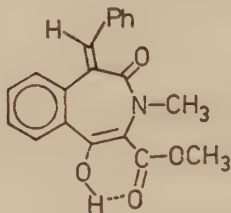
IR: 1730, 1640, 1600 cm^{-1}

NMR: δ 8,1-7,8 (m, 1H); 7,6-7,0 (m, 8H); 4,25 (t, 1H, $J=7,5\text{ Hz}$); 3,86 (s, 2H); 3,6-2,8 (m, 2H, $J_{\text{gem.}}=15\text{ Hz}$, $J_{\text{vic}}=7,5\text{ Hz}$); 3,2 (s, 3H).

MS: m/e: 279(M⁺,38); 251(63); 208(100); 179(65); 178
(70); 160(66); 91(98); 89(64); 77(55).

2-Benzazepinone

83. 5-Benzyliden-3-methyl-1,4-dioxo-perhydro-3-benzazepin-2-
carbonsäuremethylester (25)



3,67 g 22 (0,01 Mol) - oder 3,81 g des Äthylester 24 (0,01 Mol) -
werden mit der äquimolaren Menge Natriummethylat in 60 ml Metha-
nol 1,5 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abzug des Lö-
sungsmittels gibt man Wasser dazu, filtriert und säuert an.

Die hierbei ausfallende Substanz wird in Chloroform aufgenommen.
Diese Lösung wird zur Entfernung des Spaltprodukts 26 mit NaHCO₃-
Lösung ausgeschüttelt. Die gewaschene und getrocknete Chloroform-
lösung dampft man ein. Ausbeute 59%.

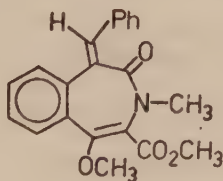
Gelbliche Kristalle aus Benzol, Schmp. 118°C. Violette Eisen-
III-Reaktion.

C₂₀H₁₇NO₄ (335,36)

Ber. C 71,63 H 5,11 N 4,18

Gef.	C 71,54 H 5,09 N 4,20
UV:	235, 300 nm
IR:	1740(Schulter), 1660, 1620, 1590 cm^{-1}
NMR:	δ 12,55 u. 4,8 (2s, zus. 1H, D_2O); 8,1-7,8(m, 1H); 7,5-7,0 (m, 9H); 3,96 u. 3,53(2s, zus. 3H); 3,25 u. 3,08 (2s, zus. 3H); (vergl. Abb. 10).
MS: m/e:	335(M^+ , 78); 276(30); 246(100); 178(69); 85(50); 83(75).

84. 5-Benzyliden-1-methoxy-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-3-benzazepin-2-carbonsäuremethylester (27)



Herstellung aus dem Ketoester 25 und ätherisch-methanolischer Diazomethanlösung. Ausbeute 91%.

Farblose Kristalle aus Benzol oder Methanol, Schmp. 134°C .

$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ (349,39)

Ber. C 72,19 H 5,48 N 4,01

Gef. C 72,10 H 5,29 N 3,97

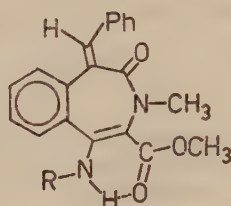
UV: 231, 284 nm

IR: 1725, 1645, 1600 cm^{-1}

NMR: δ 7,8-7,1 (m, 10H); 3,8 (s, 3H); 3,6 (s, 3H);
2,96 (s, 3H).

(Substituierte). 1-Amino-5-benzyliden-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-
3H-3-benzazepin-2-carbonsäuremethylester

0,3 g des Enoläthers 27, in Methanol gelöst, werden mit überschüssigem Amin 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Enamine fallen beim Abkühlen oder Einengen aus.



85. 1-Benzylamino-Verbindung (28)

Mit 1,5 g Benzylamin; Ausbeute 63%.

Gelbe Kristalle aus Benzol/n-Hexan, Schmp. 128°C.

$C_{27}H_{24}N_2O_3$ (424,50)

Ber. C 76,40 H 5,70 N 6,60

Gef. C 76,33 H 5,60 N 6,65

UV: 234, 304 nm

IR: 3290, 1660, 1605, 1585 cm^{-1}

NMR: δ 10,2 (t, 1H, D_2O , $J=5-6Hz$); 7,8-7,6(m, 1H);
7,5-7,1(m, 9H); 4,3 (d, 2H, $J=5-6Hz$, durch D_2O :
s); 3,8 (s, 3H); 2,95(s, 3H).

86. 1-Methylamino-Verbindung (29)

Mit 2 g 35%iger wässriger Methylaminlösung. Beim Einengen fällt

ein Gemisch von 99 und 100 aus. Die Trennung erfolgt durch Dickschichtchromatographie. LM: Cyclohexan : Essigester = 1 : 1.

R_F 99 = 0,7; R_F 100 = 0,4. Eluierung mit Aceton. Die Substanz wird mit n-Hexan gewaschen. Ausbeute 20-25%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 137-138°C.

$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348,41)

Ber. C 72,40 H 5,79 N 8,04

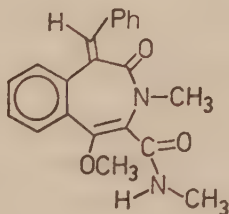
Gef. C 71,26 H 5,65 N 8,08

UV: 230 nm

IR: 3380, 1655, 1610, 1590 cm^{-1}

NMR: δ 8,8(q, 1H, D_2O); 7,7-7,2 (m, 9H); 7,06 (s, 1H); 3,8 (s, 3H); 2,95(s, 3H); 2,83 (d, 3H, durch D_2O :s).

87. 5-Benzyliden-1-methoxy-3-methyl-4-oxo-4,5-dihydro-3H-3-benzazepin-2-carbonsäure-N-methylamid (100)



Herstellung und Trennung von Nebenprodukt 99 wie vorstehend beschrieben. Ausbeute ca. 50%.

Farblose Kristalle aus Methanol, Schmp. 197°C.

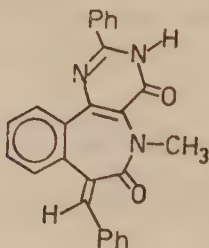
$C_{21}H_{20}N_2O_3$ (348,41)

Ber. C 72,40 H 5,79 N 8,04

Gef. C 72,28 H 5,56 N 7,92

UV:	231, 285 nm
IR:	3400, 1660, 1650, 1620(Schulter), 1520 cm^{-1}
NMR:	δ 7,7-7,1 (m, 9+1H, D_2O); 3,6(s, 3H); 3,06(s, 3H); 3,0 (d, 3H, $J=5-6$ Hz, durch D_2O :s).
MS: m/e:	348(M^+ , 69); 291(55); 276(100); 250(41); 178(36); 77(33); 42(36).

88. 7-Benzyliden-5-methyl-2-phenyl-3,4,6,7-tetrahydro-5H-pyrimido [4,5-a] [3]benzazepin-4,6-dion (101)



0,4 g des Enoläthers 27 werden mit 1 g Benzamidin in 15 ml Methanol 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man entfernt das Lösungsmittel und fällt das Produkt mit verdünnter Säure. Ausbeute 78%.

Farblose Kristalle aus Isopropanol, Schmp. 275°C (Zers.).

$\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ (405,46)

Ber. C 77,02 H 4,72 N 10,36

Gef. C 76,87 H 4,86 N 10,33

UV: 234, 262 nm

IR: 3210, 3070, 1690, 1620, 1600 cm^{-1}

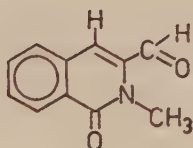
NMR (d_6 -DMSO): δ 9,0 (breites s, 1H, D_2O); 8,4-7,0 (m, 15H);

3,4 u. 3,23 (2s, zus. 3H).

MS: m/e: 405(M⁺, 51); 376(23); 348(54); 274(27); 204
(42); 189(27; 104(43); 77(43); 74(49); 59(62);
45(72); 31(100).

Isochinolone

89. 2-Methyl-1-isochinolon-3-carbaldehyd (56)



0,19 g des 2-Benzazepins 32 (0,001 Mol) werden mit 3 ml Eisessig und 0,16 g Brom (0,001 Mol) versetzt und umgeschüttelt. Nach 1 Stunde vervollständigt man die Ausfällung von 56 durch Zusatz von Wasser. Ausbeute 53%.

Gelbliche Blättchen aus Isopropanol, Schmp. 146°C (Zers., Schmelzpunkterniedrigung bei Misch-Schmelzpunktbestimmung mit isomerem Aldehyd 55).

C₁₁H₉N₂ (187,20)

Ber. C 70,58 H 4,84 N 7,48

Gef. C 70,35 H 4,81 N 7,50

UV: 234, 250, 290, 330 nm

IR: 1690, 1640, 1600 cm⁻¹

NMR: δ 9,7 (s, 1H); 8,5 (m, 1H); 7,7 (m, 3H); 7,2

(s,1H); 3,93 (s,3H).

90. 2-Methyl-1-isochinolon-3-carbaldehyd-(2,4-dinitrophenyl)-hydrazon (57)

0,1 g des vorstehenden Aldehyds 56 werden in heißem Methanol gelöst und mit einer heißen Lösung von 2,4-Dinitrophenyl-hydrazin in Methanol/Eisessig kurz erhitzt. Beim Erkalten fällt 57 aus. Ausbeute 71%.

Rotes Pulver aus DMSO, Schmp. 289°C.

$C_{17}H_{13}N_5O_5$ (367,33)

Ber. C 55,59 H 3,57 N 19,07

Gef. C 55,18 H 3,60 N 19,12

UV: 235, 330, 405 nm

IR: 1655, 1615, 1590 cm^{-1}

NMR fehlt wegen zu geringer Löslichkeit.

91. 4-Brom-2-methyl-1-isochinolon-3-carbaldehyd (58)

a) Herstellung analog 56, jedoch mit etwas mehr als der doppelten Menge Brom. Man erhält ein Gemisch von 58 und 56, das schichtchromatographisch getrennt wird. LM: CCl_4 : Aceton = 4 : 1. R_F 58 = 0,65; R_F 56 = 0,4. Eluierungsmittel: Aceton. Ausbeute 42%.

b) Bei der Bromierung von 56 mit etwas mehr als einem Äquivalent Brom erhält man ebenfalls nur ein Gemisch von 56 und 58; Ausbeute 44% an 58.

Gelbe Kristalle, Schmp. 145°C.

$C_{11}H_8BrNO_2$ (266,10)

Ber. C 49,65 H 3,03 N 12,03

Gef. C 49,49 H 2,99 N 12,10

UV: 235, 248, 257, 300, 327 nm

IR: 1690, 1660, 1605 cm^{-1}

NMR: δ 10,4 (s, 1H); 8,6-8,4 (m, 1H); 8,2-8,0 (m, 1H);
7,9-7,6 (m, 2H); 3,7 (s, 3H).

Lebenslauf

Alfons Moosmayr

geboren am 2.2.1944 in Langen-
bruck als Sohn des Kaufmanns und
Landwirts Georg Moosmayr und sei-
ner Ehefrau Apollonia, geb. Fritsch

Schulbildung

September 1950 bis Juli 1954 Volks-
schule in Langenbruck

September 1954 bis Juli 1955 Volks-
schule in Ingolstadt

September 1955 bis Juli 1965

Christoph-Scheiner-Oberrealschule
in Ingolstadt

Reifeprüfung

Juli 1965 in Ingolstadt

Praktikantenzeit

Oktober 1965 bis September 1967
in der Engel-Apotheke, München,
Apotheker D.Schrödl

Pharmazeutisches Vorexamen

September 1967 in München

Studium der Pharmazie

WS 1967/68 bis SS 1970 Universi-
tät München

Pharmazeutische Prüfung

Oktober 1970

Promotion

Seit Dezember 1970 unter Anleitung
von Prof. Dr. H.D.Stachel.

Verwalter einer wissen-
schaftlichen Assistenten-
stelle

seit August 1971

